

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE FARMACOLOGÍA,
BROMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA**

**Estudio de utilización de medicamentos biológicos en el
Servicio de Reumatología del Hospital Nacional
Edgardo Rebagliati Martins:**

enero 2006-junio 2007

TESIS

para optar al título profesional de Químico Farmacéutico

AUTORA

Juana Pacífico Bedón

ASESORA

María Rosario Carreño Q.

Lima-Perú

2009

**Dedicado a mi familia por su apoyo
y comprensión a lo largo de todos
mis estudios, ellos son lo más
importante en mi vida y mi
inspiración para alcanzar mis
metas.**

Un agradecimiento especial a mi asesora:

Dra. Rosario Carreño

Quispe por su apoyo
incondicional y valiosos
consejos en el desarrollo
de esta tesis.

**Un sincero agradecimiento a las personas
que colaboraron durante la realización de
esta tesis:**

A los médicos del servicio de Reumatología
del HNERM, especialmente al Dr. Felipe
Becerra por su apoyo y consejos.

A los farmacéuticos del Departamento de
Farmacia del HNERM por el apoyo
brindado.

Área de informática de Farmacia del
HNERM.

**Un agradecimiento a los miembros del jurado Examinador y
Calificador por sus valiosos consejos:**

Q.F Esp. Gladys Delgado Pérez

Dra. Maria Elena Montoya Alfaro

Médico José Ortiz Rodríguez

Mg. Luis Alberto Rojas Ríos.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
I. INTRODUCCIÓN	9
II. GENERALIDADES	11
2.1 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS	12
2.1.1. TERAPIA ANTI FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (anti FNT- α)	15
A) INFLIXIMAB	17
B) ETANERCEPT	17
C) Enfermedades tratadas con los anti FNT – α	19
a) Artritis reumatoide	19
b) Espondilitis anquilosante	20
c) Artritis reumatoide juvenil	21
d) Artritis psoriática	21
2.1.2. TERAPIA CON ANTI MOLÉCULAS CD – 20 DE LINFOCITOS B	22
A) RITUXIMAB	22
B) Enfermedades Reumáticas tratadas con Rituximab	24
a) Artritis reumatoide	24
b) Lupus eritematoso sistémico	26
III. PARTE EXPERIMENTAL	28
3.1 Materiales y Métodos	29
3.2 Procedimiento	30
3.3 Variables de Estudio	31
a) De las Características demográficas	31
b) Del Estudio Cuantitativo de consumo	32
c) Del Estudio de las Consecuencias de la utilización	33

d) Del Estudio de Hábitos de Prescripción médica	35
3.4 Análisis de datos	36
IV. RESULTADOS	37
4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	38
4.2 ESTUDIO CUANTITATIVO DE CONSUMO	42
a) N° de pacientes que recibieron medicamentos biológicos según diagnóstico en el servicio de Reumatología.	42
b) Unidades consumidas por el S. Reumatología y en el hospital	44
c) Costos de los medicamentos biológicos	45
d) La DDD hospitalaria de infliximab, N° de DDD de etanercept y N° de DDP de rituximab	45
e) Distribución de los pacientes por biológico y enfermedad	47
b) Costos por enfermedad con los edicamentos biológicos	48
4.3 ESTUDIO DE LAS CONSECUENCIAS DE UTILIZACIÓN	51
a) Respuesta al tratamiento	51
b) Suspensión del tratamiento y cambios de Terapia	53
c) Reacciones adversas transfusionales	54
d) Infecciones u otros transtornos producidos.	55
e) Potenciales interacciones medicamentosas	56
4.4 ESTUDIO DE LOS HáBITOS DE PRESCRIPCIÓN MÉDICA	57
a) Relación Diagnóstico – Tratamiento	57
b) Esquema de tratamiento	58
V. DISCUSIÓN	59
VI. CONCLUSIONES	78
VII. RECOMENDACIONES	79
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
IX. ANEXOS	87

RESUMEN

Se estudió la utilización de los medicamentos biológicos infliximab, etanercept y rituximab en el servicio de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins analizando el perfil del consumo de los medicamentos biológicos utilizados en ese servicio para el tratamiento de las enfermedades reumáticas. El estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo y de corte transversal con una muestra de 33 pacientes que recibieron estos medicamentos durante el periodo de enero 2006 a junio 2007.

El estudio se dividió en 3 partes: *Estudio cuantitativo de consumo y de costos relacionados*, que demostró aumento del consumo de los medicamentos biológicos en el año 2007 con respecto al 2006, así como el mayor costo del tratamiento con infliximab en todas las enfermedades tratadas con éste. En el *Estudio de hábitos de prescripción médica* se encontró una relación diagnóstico tratamiento de 83 %. En el *Estudio de las consecuencias de utilización* de estos medicamentos se encontró buena respuesta al tratamiento en el 78 % de los casos, también se presentaron suspensión de tratamientos y cambios de la terapia con infliximab. Se produjeron reacciones adversas al medicamento con la infusión de infliximab y rituximab en un 17% de los tratamientos y la infección respiratoria fue la más frecuente entre las infecciones reportadas (46% del total de tratamientos).

ABSTRACT

The use of the biological medicines infliximab, etanercept y rituximab was studied in the service of Rheumatology in the National Hospital Edgardo Rebagliati Martins, analyzing the profile of consumption of the biological drugs used in that service in the treatment of the rheumatic diseases. The study is descriptive, retrospective and of it cross section in a sample of 33 patients who received these medicines during the period of january of 2006 to june 2007.

The study was divided in 3 parts: *Quantitative study of consumption and related costs*, showed increase of the consumption in year 2007 with respect to the 2006, as well as the greater cost of the treatment with infliximab in all the diseases dealt with this, with respect to the other biological ones. In the *Study of Habits of medical Prescription* was a relation diagnosis – treatment of 83%. In the *Study of the Consequences of use* of these medicines was good answer for all the treatments in 78% of the cases, also they appeared suspension of treatments and changes of therapy with infliximab. Adverse reactions to the medicine in the infusion of infliximab and rituximab took place in 17% of the treatments and the respiratory infection was the most frequent between the reported infections (46% of the total of treatments).

I. INTRODUCCIÓN

La terapia biológica puede considerarse en un sentido amplio, como la terapéutica que utiliza sustancias producidos por organismos vivos, sustancias obtenidas directamente de fuentes humanas o bien producidas a gran escala mediante diversas técnicas de ingeniería genética como por ejemplo los anticuerpos monoclonales de origen murino, quimérico, humanizados o humanos, proteínas de fusión, fragmentos peptídicos; dentro de esta última categoría también se encuentran incluídas diversas hormonas, la transferencia de células vivas, genes, vacunas.

Actualmente la terapia biológica se encuentra en continuo desarrollo, se viene utilizando en el tratamiento de diversas patologías; como las enfermedades autoinmunes, en especial en las reumáticas; en donde ha producido un gran cambio en los tratamientos y viene presentando un espectro creciente.

En el pasado el tratamiento de las enfermedades reumáticas se realizaba solo utilizando los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, inmunosupresores, citotóxicos, algunos de estos últimos con mecanismos de acción inespecíficos, e incluidos con el nombre de fármacos modificadores de la evolución natural de la enfermedad (FARME o DMARD`s). En los últimos diez años se ha producido un cambio real en el tratamiento actual de estas enfermedades, específicamente con el desarrollo de anticuerpos monoclonales y proteínas recombinantes de fusión dirigidas contra moléculas específicas implicadas en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias. Actualmente estos fármacos están indicados en pacientes que hayan tenido falla terapéutica previa a la terapia convencional, y son usados como medicamentos de última línea o en quienes se justifique su empleo por las características de la enfermedad.

Considerando que estos medicamentos son relativamente nuevos, y tienen altos costos; su uso es restringido y no se encuentran dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud, se planteó la realización del presente estudio de utilización de medicamentos con los siguientes objetivos:

Objetivo General:

- Analizar la utilización de tres medicamentos biológicos (Rituximab, infliximab, y etanercept) usados en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

Objetivos Específicos:

- Determinar el consumo cuantitativo y los costos de los medicamentos biológicos utilizados en el Servicio de Reumatología del HNERM según el tiempo, número de pacientes, enfermedad y unidades de consumo.
- Determinar las consecuencias de la utilización del medicamento biológico, considerando los resultados de la terapia, suspensión del tratamiento, cambios de terapia, efectos indeseables producidos durante la infusión, infecciones o probables problemas producidos por la utilización de estos medicamentos y las potenciales interacciones medicamentosas.
- Describir los hábitos de prescripción médica de estos medicamentos tomando en cuenta: la relación diagnóstico – tratamiento y los esquemas de tratamiento utilizados (dosis, vías, intervalos de dosificación) comparando con la bibliografía de referencia USPDI 2007 (United States Pharmacopeia – Drug information) 2007).

II. GENERALIDADES

2.1 LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Los medicamentos biológicos han sido desarrollados y probados en base a los posibles mecanismos de daño inmunológico de las enfermedades reumáticas.¹ El éxito observado con la terapia biológica en la artritis reumatoide en tan breve tiempo, ha contribuido a que su empleo se haya extendido rápidamente a otros padecimientos reumáticos como las espondiloartropatías (Espondilitis anquilosante, artritis psoriática), enfermedades reumáticas de la infancia (Artritis idiopática juvenil) y al lupus eritematoso generalizado. Se sabe que estos padecimientos autoinmunes son causados por la activación aberrante del sistema inmune; estados de incomprensible inflamación crónica (artritis reumatoide, espondiloartropatías, etc.) o por respuestas específicas en contra de moléculas propias (Lupus eritematoso sistémico).¹

Si bien la causa de las enfermedades reumáticas es desconocida se conoce que la inflamación es el proceso mediante el cual se produce el daño común en la mayoría de estos padecimientos; así en la artritis reumatoide se presenta una sobreproducción de citocinas proinflamatorias que desplaza el equilibrio hacia una degradación progresiva de los componentes de la articulación. En la espondilitis anquilosante las citocinas proinflamatorias se hayan asociadas al daño de la membrana sinovial de las articulaciones sacroilíacas, periféricas y de la entesis. En la artritis reumatoide juvenil la sinovitis característica también está asociada a citocinas proinflamatorias. En la artritis psoriática se presenta la membrana sinovial inflamada similar a la artritis reumatoide. Los medicamentos biológicos por lo general interfieren en un solo paso de la cascada inmunológica / inflamatoria. Por lo que no son específicos para un solo padecimiento; sin embargo actúan en puntos críticos de esta cascada, limitando la activación del sistema inmune o controlando la respuesta inflamatoria o ambas situaciones. Estos medicamentos interrumpen la respuesta inmune, al hacer esto, las enfermedades autoinmunes mejoran, se controlan o remiten. No se curan se interrumpen los mecanismos inmunológicos del individuo tanto normales como patógenos; como resultado se dan efectos terapéuticos variables, parciales, acompañados de efectos adversos conspicuos.¹

No se dispone de una clasificación formal de los productos biológicos, éstos pueden ser agrupados según su estructura y subsecuente mecanismo de acción. Por ejemplo aquellos que son idénticos o similares a sustancias que se encuentran en el cuerpo humano como

las citocinas, que son moléculas inhibitorias que produce el organismo en situaciones normales (IL-1ra, IL-18BP); otro grupo son los que interfieren con la sinapsis inmunológica (CTLA4Ig), y por último los más difundidos, los anticuerpos monoclonales contra proteínas proinflamatorias del tipo infliximab y adalimumab, o bien moléculas fusionadas “secuestradoras” de citocinas clave como etanercept.

Algunos productos biológicos aprobados y en vías de aprobación por la FDA, para el manejo de la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes se presentan a continuación:

Receptores de citocinas

IL – 1RA	Anakinra (AR,)	2001 (AR)
IL- 6	Tocilizumab (Anticuerpos humanizados)	
	Antireceptor de IL -6+	En estudio

Células

Linfocitos B	<i>Anti CD 20:</i>	
	Rituximab (AR, LES)	2006 (AR)
	Ocrelizumab ³	En estudio
	Ofatumumab	En estudio
	Tru015	En estudio
	hA20	En estudio

Células T, Bloqueo de la sinapsis inmunológica

Unión CTLA4/B71 y B72	CTLA4Ig (Abatacept) (AR,)	2005 (AR)
-----------------------	---------------------------	-----------

AR: Artritis reumatoide, EA: Espondilitis anquilosante, ARJ: Artritis reumatoide juvenil; APs: Artritis psoriática; LES: Lupus eritematoso sistémico, EC: Enfermedad de Crohn.

La remarcable eficacia de los **anti factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α o anti TNF- α)** sugieren que esta citoquina proinflamatoria es un punto de comprobación crítico en la cascada de citoquinas que conducen a la respuesta inflamatoria. No todas las citoquinas proinflamatorias expresadas en las uniones reumáticas inflamadas son necesariamente blancos terapéuticos viables, esto se ve en los resultados decepcionantes del agente bloqueador de la interleuquina 1 (IL- 1) para esta indicación. Sin embargo los resultados en el tratamiento de fases tempranas en la Artritis Reumatoide, sugieren que la inhibición de las citoquinas proinflamatorias IL-6 y la IL-15 podrían tener valor terapéutico.⁴

Las células B, el otro brazo mayor de la respuesta inmune adaptativa, ha emergido como un blanco terapéutico enorme a causa del éxito de la terapia con rituximab para artritis reumatoide. En el 40% - 50% de los pacientes que tienen artritis reumatoide, las células B, las células T, y las células dendríticas en la sinovia inflamada podrían organizarse por sí mismos dentro de estructuras foliculares, frecuentemente reensamblando centros germinales. Cuando la sinovitis reumatoide esta reconstituida en ratones inmunodeficientes, la depleción de células B interrumpe la microestructura linfoide terciaria y disminuye la respuesta de las células T. Por lo tanto la depleción de células B podría reducir la activación de las células T e inhibir un importante mecanismo para perpetuar la inflamación sinovial.

El éxito, así como las fallas en el tratamiento con las nuevas drogas evaluadas para el tratamiento de la Artritis reumatoide, han dado importantes lecciones sobre los mecanismos básicos de esta enfermedad.⁴ Los anticuerpos Anti-CD4, anti-CD5, y anti-CD52 no han producido beneficios clínicos significativos en la artritis reumatoide, lo que simplemente indica que la muerte de células T no es la respuesta adecuada para el tratamiento de esta enfermedad. En resumen, estudios iniciales encontraron que la IL-10, una citoquina inhibitoria de **células T**, evitó poco o no tuvo eficacia clínica. El reciente éxito de abatacept en el tratamiento de AR ilustra que la respuesta inflamatoria es al menos parcialmente dependiente de células T. **Abatacept o CTLA4 – Ig** bloquea la interacción entre CD80 y CD86 en células presentadoras de antígenos con CD28 de las células T y por lo tanto inhibe su activación. Las células T activadas se han encontrado en contacto con fibroblastos sinoviales y macrófagos, este contacto célula- célula ha demostrado in Vitro que promueve la secreción de citoquinas proinflamatorias y proteasas dañinas por parte de los macrófagos sinoviales y fibroblastos.

Los resultados sugieren que las terapias actuales tienen a las vías inflamatorias como blancos comunes. Estas vías no son las únicas para la artritis reumatoide porque varios FARME (Fármacos antirreumáticos modificadores de la evolución natural de la enfermedad) y biológicos usados para el tratamiento de la artritis reumatoide son clínicamente efectivos en otras enfermedades inflamatorias crónicas, tales como: La enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil y artritis psoriática.

2.1.1 TERAPIA ANTI FACTOR DE NECROSIS TUMORAL - α (anti FNT- α o Anti TNF- α)

Aunque la etiopatogenia de la artritis reumatoide no se conoce por completo se sabe que es un proceso complejo en el cual participa un agente disparador desconocido, el mismo que en un terreno de predisposición genética conduce a una cascada de interacciones entre los linfocitos T, linfocitos B, células dendríticas, macrófagos y otros, mismos que liberan una enorme variedad de citocinas, las cuales a través de sus efectos paracrinós y autocrinós, conducen al desarrollo de la sinovitis reumatoide con la formación de pannus y finalmente a la activación de fibroblastos, condrocitos y osteoclastos, sucesos que culminan con el desarrollo de erosiones y destrucción de la articulación afectada.¹

El factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) es una citocina que es liberada por los monocitos, macrófagos y linfocitos T que promueve la respuesta inflamatoria tan importante en la patogenia de la artritis reumatoide.⁵ El FNT- α se une a dos receptores. El tipo 1, el receptor (p55) y el tipo 2, el receptor (p75), que se expresan en varios tipos de células. La actividad biológica del FNT- α , puede ser atenuada por los receptores solubles. Los pacientes con artritis reumatoide tienen altas concentraciones de FNT- α en el fluido sinovial. El FNT- α está localizado en la unión del pannus inflamatorio y el cartílago saludable.

Actualmente se utilizan tres drogas anti FNT- α ; aprobadas por la FDA, para el tratamiento de varias enfermedades reumáticas:

- Etanercept,
- Infliximab y
- Adalimumab

Cada una de ellas diferentes estructuralmente y con diferentes mecanismos de acción. Etanercept e infliximab además de utilizarse en el tratamiento de artritis reumatoide están aprobadas para tratar espondilitis anquilosante, artritis psoriática y artritis reumatoide juvenil.

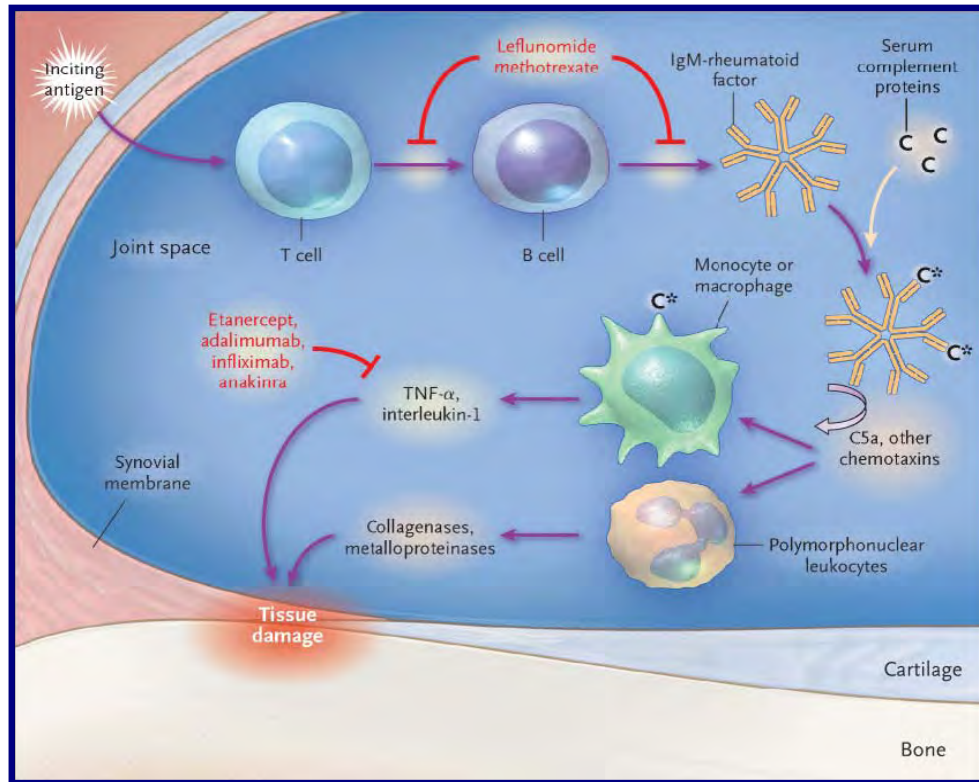


Figura N° 1. Lugar de acción de los anti TNF.

La identidad del antígeno incitante es desconocida, pero es muy probable que conduzca la proliferación de linfocitos lo cual contribuye a la formación de los anticuerpos factor reumatoideo, la activación del complemento amplifica la cascada destructiva, atrayendo células inflamatorias adicionales y resultando en la producción de citoquinas y enzimas. Estos median el daño tisular del cartílago y la destrucción del hueso.

A continuación se describirá brevemente a infliximab y etanercept, que son objeto de estudio en la presente investigación.

A) INFLIXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal, inmunoglobulina **humano - murino** (IgG1 – kappa) que se une de forma específica al FNT - α ; se une a las formas solubles y transmembrana del FNT - α , con lo cual inhibe la unión del FNT- α a sus receptores y neutraliza su actividad biológica.

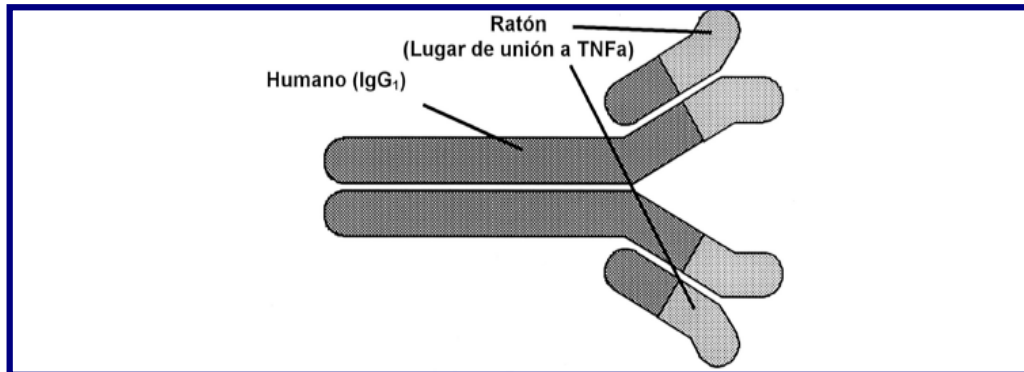


Figura N° 2. Estructura de Infliximab ⁶

Las regiones de color claro corresponden a las partes murinas del anticuerpo, éstas se unen al FNT - α . Las regiones más oscuras corresponden a la parte humana que disminuye la inmunogenicidad de este anticuerpo.

B) ETANERCEPT

Etanercept es una proteína soluble de fusión consistente en dos dímeros unidos; cada uno de esos dímeros tiene una porción de alta afinidad con el receptor de FNT - α (p75) unida al fragmento Fc de la IgG1. Etanercept inhibe al FNT - α al unirse a él y a su linfotóxina alfa, inhibiendo así la unión con la superficie celular del receptor del FNT - α . De esta forma inactiva biológicamente al FNT- α .

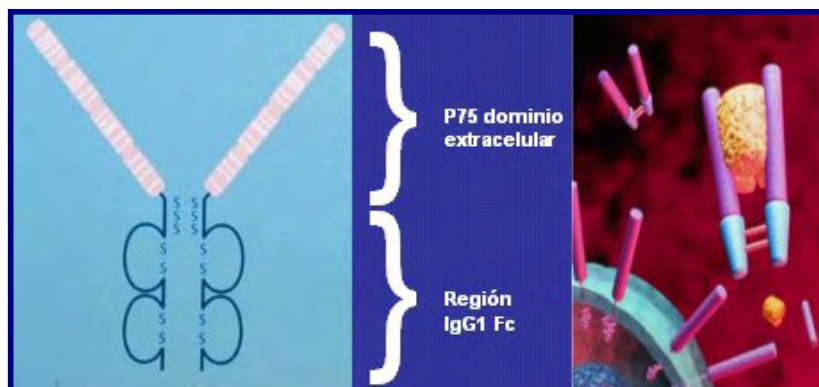


Figura N° 3. Estructura y mecanismo de acción de Etanercept. ⁷

Farmacocinética de Infliximab y Etanercept ⁸

PARÁMETROS	INFLIXIMAB	ETANERCEPT
Tiempo de vida media	En dosis de 5 mg/Kg; el tiempo de vida media es: 9.5 días	102 +/- 30 horas (3 - 5,5 días)
Tiempo en alcanzar la concentración máxima	No reportado	72 horas (48 – 96 horas)
Biodisponibilidad	No reportado	76 %
Aclaramiento	No reportado	160+/- 80 mL
Vol. de distribución	En dosis de 5mg/ml: Se obtuvo un volumen de distribución medio de 3 L.	13.9 +/- 9.4 L.
Concentración sérica máxima	Administración de 5mg/ml alcanza 118 mcg/ml.	Luego de una dosis de 25 mg alcanza 1.2 mcg por ml

C) ENFERMEDADES TRATADAS CON LOS ANTI-TNF

a) Artritis reumatoide (AR)

En la artritis reumatoide se producen diferentes alteraciones inmunológicas tanto en sangre periférica como en el tejido y líquido sinovial. La regulación en la síntesis y acción de ciertas citocinas contribuye a la patogenia y perpetuación de la enfermedad. La activación específica de los linfocitos T y en general de las células que participan en el sistema inmune, desencadena su proliferación e inicia la liberación de gran variedad de mediadores solubles. En condiciones normales estos mantienen la homeostasis en la cavidad articular. En la AR se presenta una sobreproducción de citocinas proinflamatorias que finalmente desplaza el equilibrio hacia una degradación progresiva de los componentes de la articulación. Dentro de las citocinas sobreexpresadas se tienen sobretodo a las llamadas artritogénicas (la IL-1 y el FNT- α) entre otras.

La histopatología de la sinovia en etapas tempranas de la artritis reumatoide representa una respuesta típica de hipersensibilidad retardada, *con un perfil de citocinas netamente proinflamatorias*. Se piensa que a medida que la enfermedad progresa, las citocinas producidas por los sinoviocitos tipo A y los macrófagos, en especial IL-1 β , FNT- α e IL-6 y IL-8 son responsables de la destrucción del cartílago, el hueso subcondral y otros tejidos articulares. La IL-1 y el FNT- α son cruciales en el inicio y reactivación del proceso patológico. Ambas son potentes estimuladoras de células mesenquimatosas; es decir de fibroblastos sinoviales, osteoclastos y condrocitos que en conjunto, producen metaloproteinasas que degradan el tejido. Estas dos citocinas impiden también la producción de inhibidores tisulares de metaloproteinasas producidas por los fibroblastos sinoviales.

Los estudios en humanos con AR temprana mostraron que la membrana sinovial expresa TNF- α en el 50% de los pacientes, mientras IL-1 β esta presente en el 100% de ellos. Un antagonista de los receptores de IL-1 provee solo mejoría marginal con respecto a la inflamación articular, pero es sumamente efectivo en retardar la progresión del daño óseo. Diversos estudios clínicos han demostrado la eficacia de bloquear el FNT- α , tanto para disminuir la inflamación como para brindar protección ósea. Aun en quienes los anti FNT- α no fue efectivo en disminuir los parámetros de

la inflamación, la progresión radiográfica se retarda de manera significativa. Este fenómeno puede ser secundario a la supresión de la producción de IL- 1 dependiente de FNT - α ; o bien a la citotoxicidad directa del anticuerpo anti FNT - α sobre las células productoras de IL -1 ¹

b) Espondilitis Anquilosante (EA)

Las espondiloartropatías seronegativas (EASN) está formado por un grupo de enfermedades como la espondilitis anquilosante, espondiloartritis indiferenciadas , las artritis reactivas ciertos grupos de artritis psoriáticas y las artropatías vinculadas con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, que comparten aspectos clínicos, imagenológicos, terapéuticos y genéticos. Se caracterizan por el compromiso del esqueleto axial y periférico, ausencia de factor reumatoideo del cual se desprende la denominación seronegativa y la asociación al HLA B27 y a otros antígenos de reacción cruzada especialmente el HLA-B7 y el B40.

Las manifestaciones clínicas más importantes incluyen fenómenos de inflamación y proliferación osteocartilaginosa en la entesis y membrana sinovial de las articulaciones diartrodiales de la columna vertebral, pelvis y las extremidades. Las EASN son condiciones crónicas, progresivas, destructivas y discapacitantes, que conllevan una tasa alta de morbilidad y mortalidad.

El FNT- α al ser una citocina proinflamatoria que induce la activación y liberación de otras citocinas proinflamatorias, se ha asociado al daño de la membrana sinovial de las articulaciones sacroilíacas, de las articulaciones periféricas y en la entesis de pacientes con espondilitis anquilosante. Se ha demostrado que las células T en sangre periférica de pacientes con EA y HLA-B27 producen menos TNF- α en comparación con un grupo control sano con HLA-B27; pero en tejidos obtenidos por biopsias de articulaciones sacroilíacas frecuentemente comprometidas en estas enfermedades, se encontró una elevada concentración de RNA mensajero (mRNA) del TNF- α . ¹

Hallazgos característicos en las espondiloartropatías son la inflamación de las articulaciones sacroilíacas y de las entesis. La inflamación de la interfase cartílago-hueso ha sido demostrada por resonancia magnética y en ella se encuentra una densa infiltración de células T y macrófagos. Esto sugiere que, si bien el TNF- α no se

encuentra elevado a nivel sistémico, sí se encuentra altamente expresado localmente. Diversos estudios han demostrado la eficacia de infliximab y etanercept en el tratamiento de estas enfermedades ^{1,4, 6, 9}

c) En Artritis reumatoide juvenil

La artritis idiopática juvenil engloba a un grupo de artropatías crónicas, entre ellas la artritis reumatoide juvenil, caracterizada por sinovitis de origen desconocido por seis semanas o más de duración en niños menores de 16 años. ¹⁰

Los datos clínicos más importantes son el dolor, la inflamación y la disminución de la movilidad articular. Posteriormente se producen alteraciones estructurales en el cartílago articular, ligamentos, tendones, deformaciones en diversos grados y mayor reducción de la movilidad articular. El efecto de estos eventos en el desarrollo físico y psicológico puede dar lugar a diferentes grados de discapacidad y causar un gran impacto en la calidad de vida global, y en especial de las áreas escolar, laboral y social de los niños y sus familias.

El FNT – α es una molécula que participa de manera relevante en la patogenia de la sinovitis y otras alteraciones. En la membrana sinovial de las articulaciones sacroilíacas se ha identificado RNA mensajero del FNT- α , al igual en las articulaciones periféricas y entesis de algunos pacientes.

d) Artritis psoriática

La artritis psoriática es una artritis que se presenta asociado a psoriasis.¹⁰ En 60 – 70 % de los casos la psoriasis precede al trastorno articular. En un 15 – 20 % ambas manifestaciones aparecen con un año de diferencia. En el 15-20% la artritis precede a la psoriasis.

La artritis psoriática es un miembro de la familia de espondiloartropatías seronegativas. Presenta la membrana sinovial inflamada similar a la artritis reumatoide, además de las lesiones en la piel de la psoriasis. Las manifestaciones son rigidez, dolor, inflamación articular, cambios en las uñas.

El tratamiento con los anti TNF – α ha demostrado resolución inmediata y espectacular tanto de la artritis como de las lesiones cutáneas.¹¹ Adalimumab, infliximab y etanercept son usados en el tratamiento.

2.1.2. TERAPIA CON ANTI- MOLÉCULAS CD20 DE LINFOCITOS B

A) RITUXIMAB

Rituximab es un anticuerpo monoclonal murino / humano, tiene un peso molecular de 145 mil daltons. Su construcción con ingeniería genética se logró al hacer un anticuerpo monoclonal quimérico anti-humano, combinando las cadenas pesadas y ligeras de las regiones variables murinas con las regiones constantes IgG1/ K humanas ¹. Rituximab se une al antígeno CD20 del linfocito B humano. Este antígeno es una proteína transmembrana hidrofóbica, con un peso molecular de aproximadamente 35 000 daltons, que está localizada en los linfocitos B maduros y en las células pre B.

El antígeno CD20 regula los pasos tempranos u otros pasos en el proceso de iniciación del ciclo celular así como en la diferenciación. Interviene en su activación y proliferación. También está expresado en más del 90 % de las células B del linfoma no Hodgking, pero no está expresado en las células madres hematopoyéticas, en las células pro B, en las células plasmáticas normales u otros tejidos normales.

Rituximab produce una depleción selectiva de linfocitos B CD20 positivos a través de tres mecanismos: lisis del linfocito B mediada por complemento, citotoxicidad celular e inducción de apoptosis.¹²

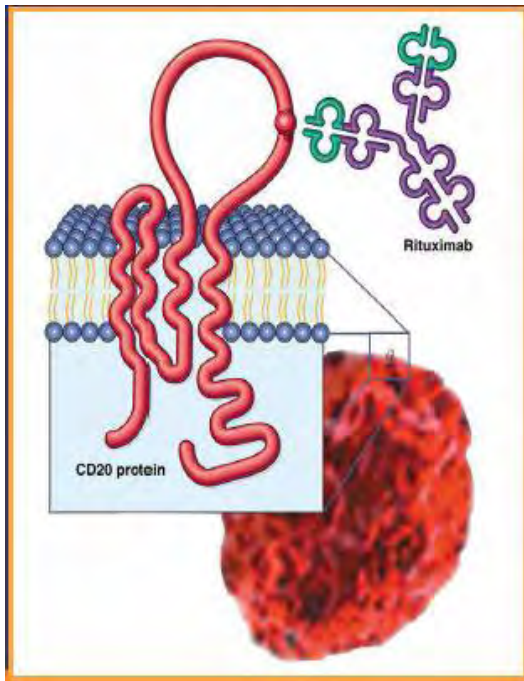


Figura N° 4. Mecanismo de acción de Rituximab.

En Rituximab las zonas de color verde indican la naturaleza murina del anticuerpo que se une a la molécula transmembrana CD20 de los linfocitos B. Las zonas de color lila corresponden a la naturaleza humana del anticuerpo.¹³

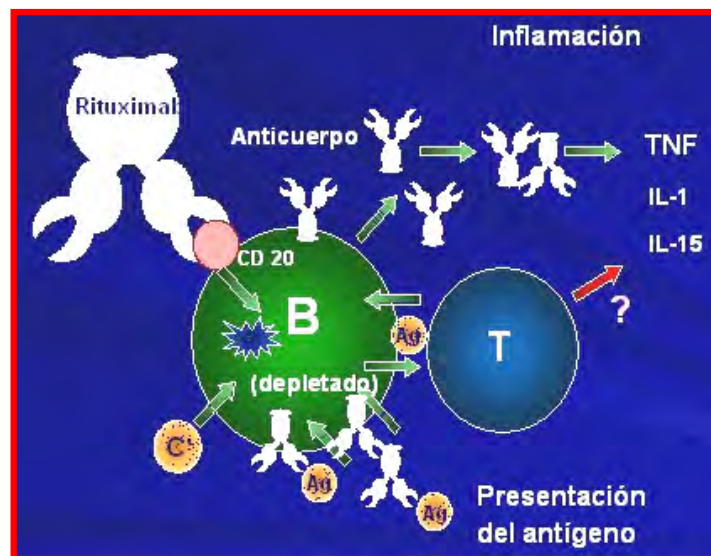


Figura N° 5. Bloqueo de las células B por Rituximab¹⁴

Las células B están implicadas en parte del proceso de la enfermedad por ejemplo: éstas pueden funcionar como células presentadoras de antígenos, y dar señales coestimuladoras para la expansión clonal y las funciones efectoras de la célula T; las células B pueden secretar citocinas como el FNT; también producen factor reumatoide. La activación de las células T es dependientes de la célula B así pues las células B (con el marcador CD20) son blanco apropiado para la terapia de AR con Rituximab.

Farmacocinética

Tiempo de vida media: En una Infusión intravenosa, para 4 dosis.

Después de la primera dosis: En promedio: 59,8 horas (rango, desde 11,1 – 104,6 horas).

Después de la cuarta dosis: en promedio 174 horas (rango desde 26 – 442 horas).

B) ENFERMEDADES REUMÁTICAS TRATADAS CON RITUXIMAB

a) Artritis reumatoide

Rituximab es un nuevo tratamiento dirigido selectivamente a los linfocitos B CD20 positivos, lo que representa una estrategia biológica nueva y fundamentalmente diferente en el tratamiento de la artritis reumatoide. Puede interrumpir una serie de acontecimientos diferentes en el proceso inflamatorio, debido al papel esencial y a las múltiples acciones de los linfocitos B en la patogenia de la enfermedad.¹²

El líquido sinovial de una articulación afectada por la AR contiene linfocitos B en abundancia y en la actualidad se reconoce que los linfocitos B desempeñan tres papeles clave en la patogenia de la enfermedad:

- Presentación de antígeno que da lugar a la activación de los linfocitos T.
- Producción de autoanticuerpos.
- Producción de citoquinas.

Las células B pueden funcionar como células presentadoras de antígenos y enviar señales coestimuladoras necesarias para la expansión clonal de células T CD4+, secretar citocinas como FNT – α y quimiocinas en la membrana sinovial, y por supuesto, son responsables de producir los marcadores autoinmunes característicos de la enfermedad, el factor reumatoide y los anticuerpos dirigidos contra péptidos citrulinados.¹

Rituximab recibió en el 2006 la aprobación por parte de la FDA (marzo) (US Food and Drug Administration) y de la Agencia Europea del Medicamento (AEM) (julio) como tratamiento para los pacientes con artritis reumatoide que no responden adecuadamente a los tratamientos biológicos actuales (anti-TNF).^{12, 15}

En el tratamiento de la AR, la pauta posológica de rituximab consiste en dos infusiones de 1000 mg por ciclo de tratamiento, administradas en el día 1 y el día 15 de tratamiento.

Farmacocinética Tras un primer ciclo de solo dos infusiones administradas con un intervalo de dos semanas entre sí, rituximab induce una depleción rápida, casi completa y prolongada de los linfocitos B CD20 positivos periféricos. En general, los primeros signos de recuperación de la célula B se observan desde los 6 meses en adelante. Después de administrar dos perfusiones intravenosas de rituximab 1000 mg, con un intervalo de dos semanas, la semivida terminal media fue 20,8 días (intervalo: 8,58 a 35,9 días); el aclaramiento sistémico medio, 0,23 L/día (intervalo: 0,091 a 0,67 L/día); y el volumen de distribución medio en equilibrio, 4,6 L (intervalo: 1,7 a 7,51 L).¹⁵

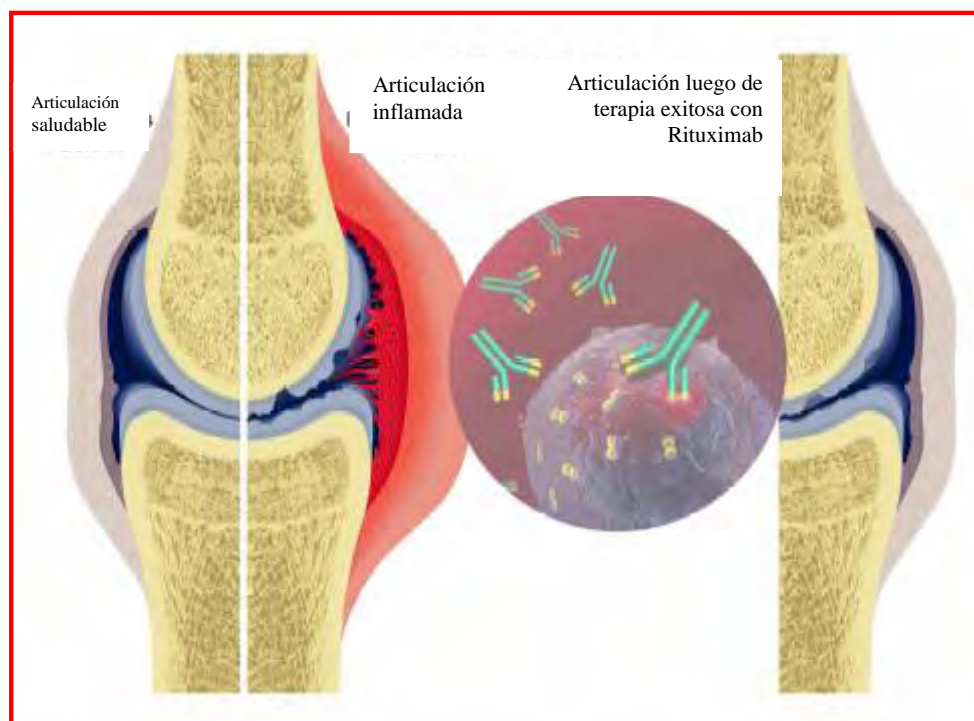


Figura N° 6. Rituximab en la Artritis Reumatoide¹³

b) Lupus eritematoso sistémico (LES)

En el LES, el sistema inmunitario es hiperactivo y se producen importantes cantidades de anticuerpos anormales que reaccionan con los tejidos del propio paciente. La causa exacta del LES es desconocida pero la herencia, el entorno y los cambios hormonales juegan un papel importante. Los síntomas varían de una persona a otra y pueden aparecer y desaparecer. La condición puede afectar primero a un órgano o a un sistema corporal y otros pueden resultar comprometidos posteriormente. Casi todas las personas con LES padecen dolor articular y la mayoría desarrollan artritis. Las articulaciones comúnmente afectadas son los dedos de la mano, las manos, las muñecas y las rodillas. Se puede presentar la inflamación de diversas partes del corazón, como pericarditis, endocarditis o miocarditis y como resultado de estas afecciones, se puede presentar dolor en el pecho y arritmias, fiebre, fatiga, incomodidad general, sensación de enfermedad (malestar general), erupción cutánea, en forma de "mariposa" en las mejillas y el puente nasal que afecta a aproximadamente la mitad de las personas con LES. La erupción empeora con la luz solar y puede ser generalizada. Sensibilidad a la luz solar, inflamación y dolor articular, artritis, glándulas inflamadas, dolores musculares, náuseas y vómitos, pleuresía (causa dolor en el pecho), derrame pleural, convulsiones, psicosis son también manifestaciones de la enfermedad.

En lupus eritematoso sistémico las células B producen anticuerpos dirigidos contra antígenos propios para formar complejos inmunes que se depositan en los tejidos y que con la ayuda de factores locales, incentivan un proceso inflamatorio. En LES las células B están hiperactivas siguiendo a su receptor, esto podría ser conducido no solo por factores extrínsecos sino también por defectos intrínsecos resultando en una respuesta excesiva a la estimulación inmunológica.¹⁶

Estudios completos randomizados en artritis reumatoide del uso del anticuerpo contra células B, rituximab, ha conducido a que este medicamento sea aprobado para el tratamiento de los pacientes que no responden a los bloqueadores del FNT- α . Otros estudios no controlados en LES y otras enfermedades, sugieren que este acercamiento terapéutico podría ser de valor cuando los tratamientos convencionales son

insuficientes. Pero estos resultados no han sido claramente confirmados en estudios randomizados.

Otras alteraciones también relacionadas con LES responden favorablemente a la administración del rituximab, como en el caso de la anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, púrpura trombocitopénica trombótica, nefropatía lúpica.

Farmacocinética:

En pacientes que recibieron la dosis de 375 mg/m^2 : Después de la primera perfusión, la semivida sérica media de rituximab fue 68,1 horas, la C_{max} fue 238,7 mg/ml y el aclaramiento plasmático medio fue 0,0459 L/hora; Tras la cuarta perfusión, los valores medios para la semivida sérica, $C_{\text{máx}}$ y aclaramiento plasmático fueron, respectivamente, 189,9 horas, 480,7 mg/ml y 0,0145 L/hora. Sin embargo, la variabilidad en los niveles séricos fue amplia.¹⁷

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó el presente “Estudio de Utilización de medicamentos biológicos en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el período enero 2006 – junio 2007, específicamente sobre la utilización de los siguientes tres medicamentos biológicos: Rituximab, etanercept e infliximab, en el tratamiento de las siguientes enfermedades reumáticas: Artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA), lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide juvenil (ARJ) y dermatomiositis (Dm).”

Materiales

- Reporte de consumo de Farmacia
- Historias clínicas
- Ficha de recolección de datos
- Archivos de compras especiales del Servicio de Reumatología
- Base de datos de los pacientes atendidos en el servicio de Reumatología del HNERM.

Método

- **Tipo de Estudio**

Es un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo y de corte transversal, que se encuentra clasificado dentro de los estudios de utilización de medicamentos como estudio de prescripción- indicación y estudio cuantitativo de consumo, que evalúa la utilización de los medicamentos biológicos: Rituximab, Etanercept e Infliximab.

- **Área de estudio**

El estudio se realizó en el servicio de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

- **Periodo de estudio**

Enero 2006 a junio 2007

- **Población**

Pacientes que recibieron los medicamentos biológicos Rituximab, Etanercept e Infiximab durante el período y área de estudio (35 pacientes).

- **Criterios de Inclusión**

Pacientes que recibieron infliximab, etanercept y rituximab para los cuales se compraron estos medicamentos desde enero 2006 a junio 2007.

- **Criterios de exclusión**

Pacientes a los cuales se les compró el medicamento antes de enero 2006 y luego de junio del 2007.

- **Muestra**

33 pacientes con la información requerida para el estudio y que recibieron medicamentos biológicos.

3.2 PROCEDIMIENTO

- Se recurrió al departamento de informática encargado de Farmacia del HNERM, para obtener el reporte de consumo de farmacia con la relación de los pacientes que habían recibido los 3 medicamentos biológicos rituximab, etanercept e infliximab por parte del servicio de reumatología durante el período de estudio de esta investigación. Con esta relación se procedió a la búsqueda y revisión de las historias clínicas. La relación de pacientes posteriormente fue contrastada con la obtenida en los archivos de compras especiales del servicio.
- En los archivos del hospital se revisaron las historias clínicas de los pacientes. La información respecto a cada paciente fue recogida de forma ordenada en las fichas de recolección de datos (Anexo N° 1). A partir de las historias clínicas se obtuvo la mayor parte de la información necesaria para el estudio.

- La información faltante y complementaria se obtuvo de los archivos de compras especiales de medicamentos en el servicio de Reumatología, aquí se encontró expedientes de cada uno de los pacientes que habían recibido los medicamentos biológicos en donde se justifica la utilización y compra de los medicamentos al Comité Farmacológico del hospital, así como también otros datos complementarios como una breve sinopsis de su evolución.
- Si aun así existían algunos vacíos en la información, como la terapia concomitante y algunas fechas de administración de estos medicamentos. La mayor parte de esta información se obtuvo revisando las epicrisis de los pacientes atendidos por el servicio las cuales se guardan en una base de datos en la computadora del servicio.
- Se entrevistó a cada uno de los médicos tratantes, por cada paciente se les consultó sobre los resultados de la terapia y su estado actual. Así también se hicieron consultas sobre cualquier duda en la información recogida.
- Se recurrió al departamento de Estadística del hospital para obtener información sobre el total de pacientes atendidos por el servicio por cada enfermedad tratada con los medicamentos biológicos. Los datos de las unidades de consumo durante los años 2006 y 2007 fueron solicitados al responsable de informática en el departamento de Farmacia.
- Con toda la información obtenida, se procedió a la elaboración de la base de datos en Excel, los datos fueron ordenados de tal manera que permitió su análisis y posterior elaboración de tablas y gráficos para la presentación y discusión de resultados.

3.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

a) DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

- Sexo
- Edad

- Diagnóstico
- Tiempo de diagnóstico (hasta el momento de utilización de los medicamentos biológicos)

b) DEL ESTUDIO CUANTITATIVO DE CONSUMO

- Número de pacientes que reciben medicamentos biológicos, según diagnóstico, según medicamento biológico.
- Unidades consumidas por medicamento biológico; por años (2006 y 2007), en el servicio de Reumatología y en otros servicios del hospital.
- Costos relacionados con el medicamento. Costo del consumo anual de cada medicamento. Costo promedio del tratamiento por enfermedad tratada con un medicamento biológico.
- La dosis diaria definida DDD, es una unidad de medida del consumo de medicamentos que recomienda el Grupo colaborador de la OMS para la metodología estadística de medicamentos (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*) para su empleo en los estudios de Utilización de medicamentos, donde permite hacer estudios comparativos en el consumo¹⁸. La DDD es la dosis diaria presunta promedio de mantenimiento para un medicamento usado en su indicación principal en adultos. Para hacer el cálculo del consumo de medicamentos en DDD en hospitales se utiliza la expresión DDD/100 camas -día¹⁸ la cual se utilizará en el estudio para el cálculo de consumo de infliximab, en el cual el paciente se hospitaliza para su administración.

	Consumo de un fármaco en mg durante un periodo "a"	x 100
DDD/ 100 camas – día =	$\frac{\text{DDD en mg} \times \text{N}^{\circ} \text{ de días incluidos en el periodo "a"} \times \text{n}^{\circ} \text{ de camas} \times \% \text{ ocupación}}{\text{DDD en mg} \times \text{N}^{\circ} \text{ de días incluidos en el periodo "a"} \times \text{n}^{\circ} \text{ de camas} \times \% \text{ ocupación}}$	

Para el caso de etanercept, su administración no necesita hospitalización, en este caso se decidió hacer el cálculo del consumo utilizando el N° de DDD consumidas¹⁸.

$$\text{N° de DDD} = \frac{\text{n° de unidades consumidas durante un año expresado en mg del fármaco}}{\text{DDD en mg}}$$

Para el caso de rituximab, medicamento que aún no ha sido determinado su DDD, se hará el cálculo de su consumo utilizando la dosis diaria prescrita DDP, que es la dosis media prescrita de un fármaco en su indicación principal¹⁸, se hará el cálculo de la DDP en caso de la artritis reumatoide cuyo esquema de tratamiento con rituximab es la aplicación de dosis de 1000 mg una vez cada dos semanas (2 dosis). El consumo se conocerá calculando el N° de DDP según la fórmula:

$$\text{N° de DDP} = \frac{\text{N° de unidades consumidas expresado en mg de fármaco}}{\text{DDP en mg}}$$

c) DEL ESTUDIO DE LAS CONSECUENCIAS DE LA UTILIZACIÓN

- Respuesta al tratamiento. Cada caso específico por paciente fue presentado al médico tratante, determinando éste la valoración de respuesta al tratamiento, tomando en cuenta parámetros clínicos y de laboratorio según la enfermedad:

Para los casos de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, artritis psoriásica; se toman en cuenta mejora significativa en ciertos parámetros comunes como el NAT (N° de articulaciones tumefactas), NAD (N° de articulaciones dolorosas), PCR (Proteína C reactiva), VSG (Velocidad de sedimentación globular), EVA (Evaluación del dolor).

Para los casos de Espondilitis anquilosante y artritis psoriásica se toman en cuenta además la mejora en ciertos parámetros específicos: BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index, índice de la actividad de la enfermedad), BASMI (Bath ankylosing spondylitis metrology index; índice de metrología), BASFI (Bath ankylosing spondylitis functional index; índice funcional).

En lupus eritematoso sistémico: en los casos de plaquetopenia, se evalúa la mejoría con el aumento significativo del número de plaquetas. En los casos de Nefropatía Lúpica, se toma en cuenta mejora en los valores de proteinuria, creatinina, hematuria y la formación de edemas.

En el caso de Dermatomiositis, se evalúa el nivel de CPK (Creatin fosfokinasa, entre otros) y la fuerza muscular.

Tomando en cuenta estos parámetros, cada médico dio la respuesta a la terapia considerando tres resultados posibles:

- **Buena respuesta** Está referido a la mejora significativa de algunos rasgos de la enfermedad, mejoría clínica, apoyada en algunos valores de laboratorio.
 - **Respuesta Intermedia** Está referida a ligera mejoría en la enfermedad, ligeras variaciones o mejorías en los síntomas y algunos parámetros de la enfermedad, pero que no son significativos.
 - **Mala respuesta** Incluye los casos de suspensión del tratamiento por falta de eficacia del medicamento, así como también los casos de suspensión de tratamiento por reacciones adversas transfusionales.
-
- Suspensión del tratamiento y cambios de terapia, para los casos de mala respuesta al tratamiento.
 - Reacciones adversas medicamentosas transfusionales (RAMs transfusionales) que se presentan al momento de la administración del medicamento.

- Infecciones u otros trastornos como trastornos hematológicos, neoplasias u otras enfermedades autoinmunes producidos por la terapia biológica. Estos pueden presentarse durante la terapia o al finalizar ésta.
- Potenciales interacciones medicamentosas, siendo algunas beneficiosas para el tratamiento con los medicamentos biológicos.

d) DEL ESTUDIO DE LOS HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN MÉDICA

Se tomó como bibliografía de referencia a la USPDI (United States Pharmacopeia – Drug information) 2007.

- **Relación diagnóstico – tratamiento**

Relación total: Cuando la indicación para la cual se prescriben los medicamentos corresponde a la bibliografía de referencia

Relación nula: Cuando no existe relación entre la indicación para la cual se prescriben los medicamentos y la bibliografía de referencia.

- **Esquema de tratamiento**

Dosificación

Se evalúa las dosis utilizadas para el tratamiento de las enfermedades en la muestra de estudio y su correspondencia con la bibliografía de referencia.

Intervalo de dosificación:

Se evalúa si los intervalos entre cada dosis corresponden con la bibliografía de referencia

- **Relación total:** Si los intervalos de dosificación corresponden con la bibliografía de referencia.

- ***Relación nula:*** Si el intervalo de dosificación no corresponde con la bibliografía de referencia.

3.3 ANÁLISIS DE DATOS

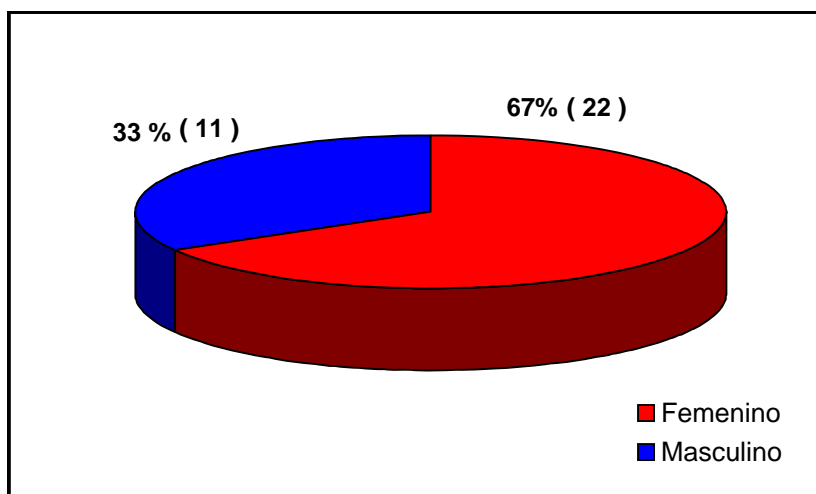
Se utilizó el programa Excel 2003 para la elaboración de la base de datos y posterior análisis de la información elaborando tablas y gráficos.

IV. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA

Gráfico N° 1

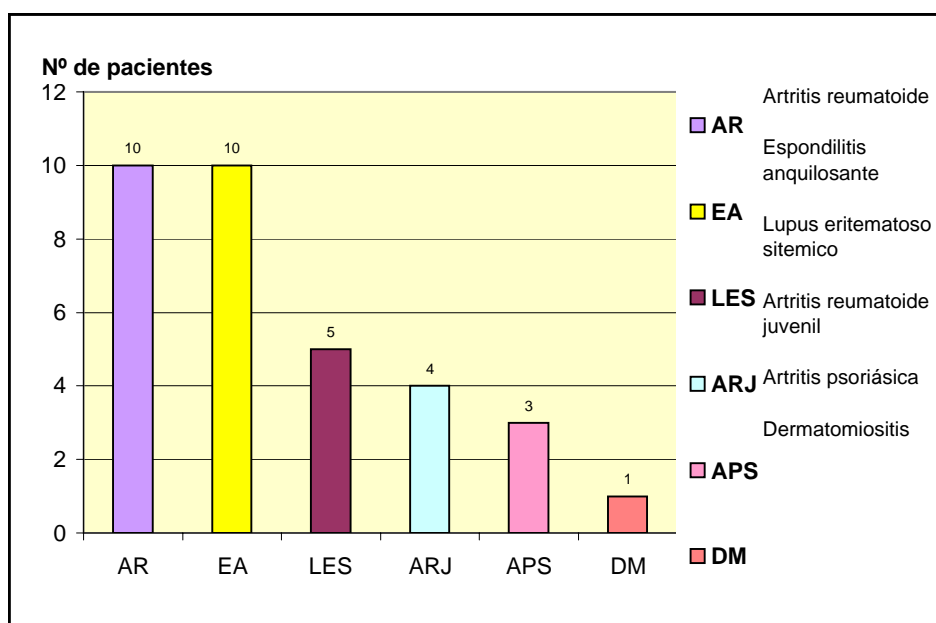
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL SEXO



Existe prevalencia del sexo femenino, aprox. 2/3 de la muestra

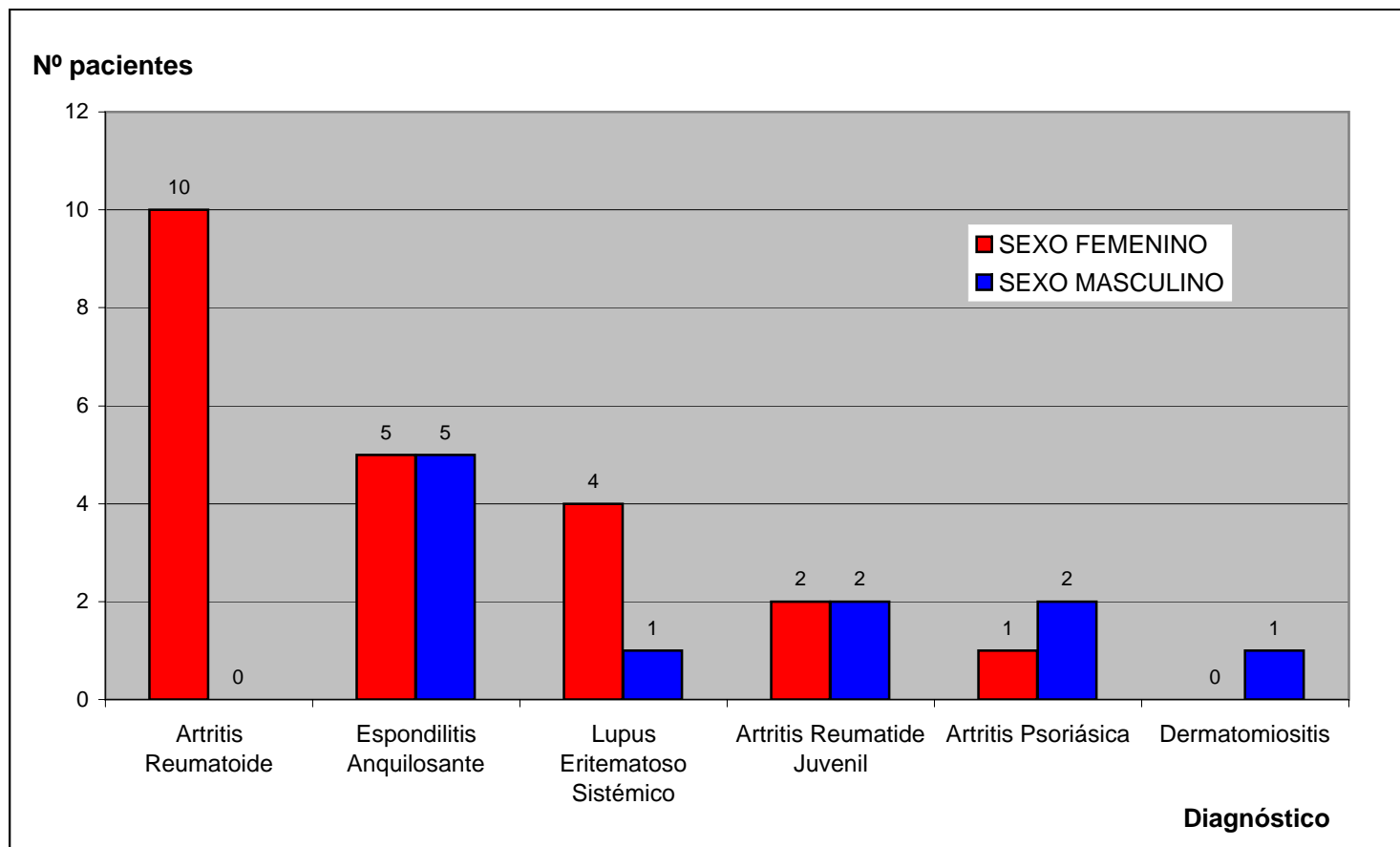
Gráfico N° 2

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN DIAGNÓSTICO



El mayor número de pacientes tratados con medicamentos biológicos fueron por artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.

Gráfico N° 3
DIAGNÓSTICO Vs. SEXO



Prevalencia del sexo femenino en los pacientes con artritis reumatoide (prevalencia absoluta) y en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

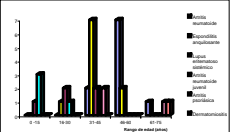
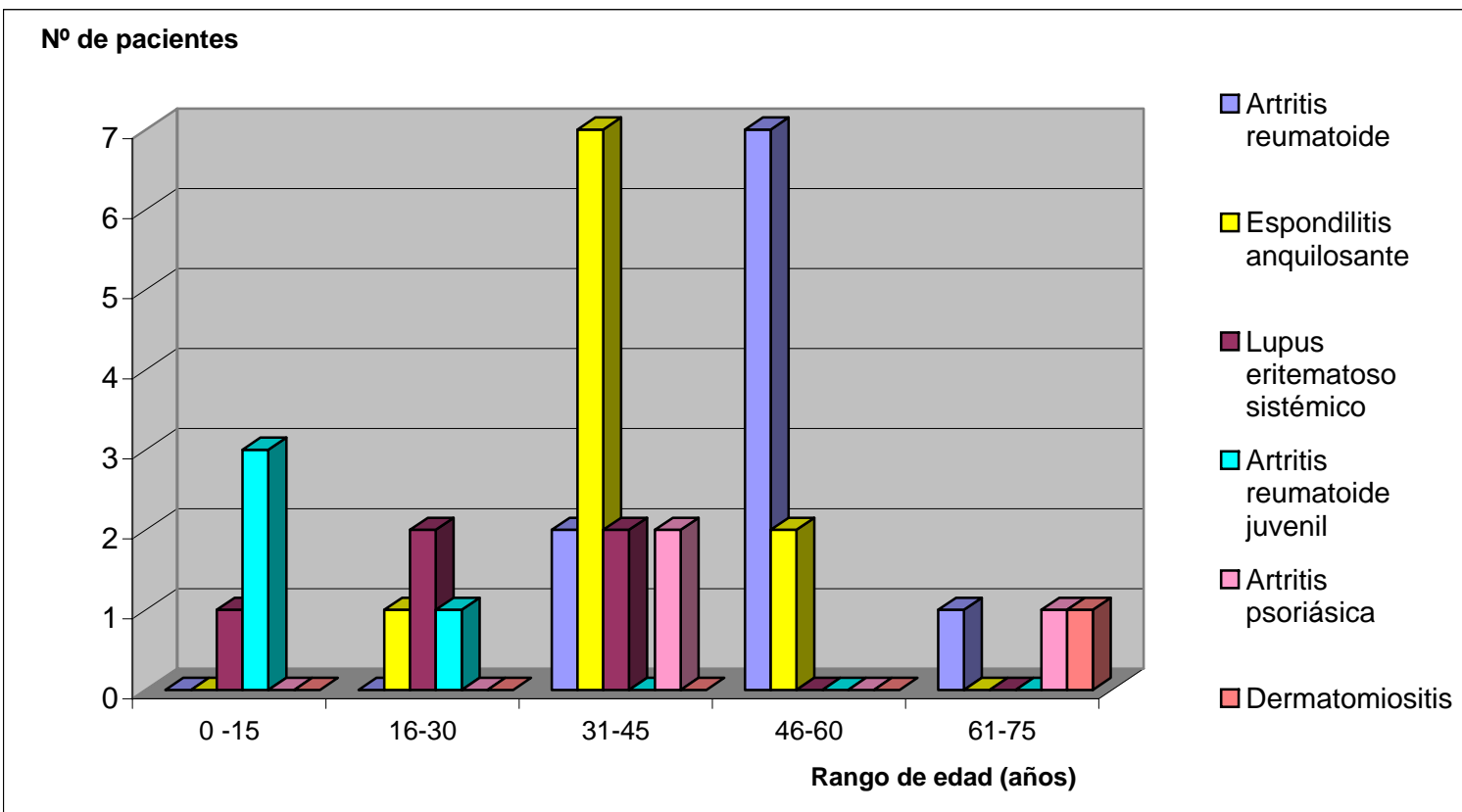


Gráfico Nº 4

RANGO DE EDAD Vs DIAGNÓSTICO



El mayor número de pacientes tratados por EA estuvieron en el rango de edad de 31 - 45 años y en el caso de AR, la mayor parte de pacientes se distribuyó en el rango de 46 - 60 años. En el caso de ARJ el mayor número de pacientes estuvo en el rango de 0- 15 años. Los pacientes con lupus se distribuyeron en varios rangos de edades y la mayor parte de pacientes con artritis psoriática (Aps) se distribuyó en su mayoría entre los 31- 45 años.

Tabla N° 1

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Tiempo de Diagnóstico	DIAGNÓSTICO						TOTAL DE PACIENTES
	Artritis reumatoide	Espondilitis anquilosante	Lupus eritematoso sistémico	Artritis reumatoide juvenil	Artritis psoriásica	Dermatomiositis	
≤ 1 año	1	1	1	0	0	0	3
2 - 5 años	1	3	3	2	1	0	10
6 - 10 años	2	4	0	2	0	1	9
11 - 15 años	2	2	0	0	0	0	4
≥ 16 años	4	0	1	0	2	0	7
TOTAL	10	10	5	4	3	1	33

El mayor número de pacientes tratados con los medicamentos biológicos fueron los que tuvieron 10 años o menos de diagnóstico de la enfermedad.

En caso de artritis reumatoide el mayor número de pacientes tuvieron un tiempo de diagnóstico mayor o igual a 16 años, antes del empleo de estos medicamentos.

4.2 ESTUDIO CUANTITATIVO DE CONSUMO

PACIENTES QUE RECIBEN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS POR ENFERMEDAD EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA HNERM

Tabla Nº 2 ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

	2006	2007
Nº total de atenciones	641	733
Nº total de pacientes atendidos	225	249
Nº pacientes que reciben terapia biológica	4	10
% Pacientes que reciben medicamentos biológicos	1.80%	4%

Tabla Nº 3 ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL

	2006	2007
Nº total de atenciones	369	323
Nº total de pacientes atendidos	121	108
Nº pacientes que reciben terapia biológica	2	4
% Pacientes que reciben medicamentos biológicos	1,65 %	3,7%

Tabla Nº 4 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

	2006	2007
Nº total de atenciones	2124	2157
Nº total de pacientes atendidos	516	618
Nº pacientes que reciben terapia biológica	2	4
% Pacientes que reciben medicamentos biológicos	0,39 %	0,65%

TABLA N° 5 ARTRITIS REUMATOIDE

	2006	2007
N° total de atenciones	4262	4345
N° total de pacientes atendidos	1459	1521
N° de pacientes que reciben terapia biológica	6	6
%Pacientes que reciben medicamentos biológicos	0.41%	0.39%

TABLA N° 6 ARTRITIS PSORIÁTICA

	2006	2007
N° total de atenciones	138	173
N° total de pacientes atendidos	60	71
N° de pacientes que reciben terapia biológica	2	2
%Pacientes que reciben medicamentos biológicos	3.30%	2.81%

TABLA N° 7 DERMATOPOLIOMIOSITIS

	2006	2007
N° total de atenciones	219	209
N° total de pacientes atendidos	71	64
N° de pacientes que reciben terapia biológica	0	1
%Pacientes que reciben medicamentos biológicos	0%	1.56 %

**Tabla Nº 8. UNIDADES DE CONSUMO DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
EN EL HNERM AÑOS 2006 - 2007 (Según reporte de Farmacia)**

SERVICIO DE PROCEDENCIA	INFLIXIMAB 100 mg				ETANERCEPT 25 mg				RITUXIMAB 500 mg			
	2006		2007		2006		2007		2006		2007	
	Unidades	% de consumo	Unidades	% de consumo	Unidades	% de consumo	Unidades	% de consumo	Unidades	% de consumo	Unidades	% de consumo
REUMATOLOGÍA	89	93,68	75	92,6	53	100	294	40	11	8,8	52	23,8
DERMATOLOGÍA	--	--	6	7,4	--	--	440	60	--	--	--	--
OTROS SERVICIOS *	6	6,32	--	--	--	--	--	--	114	91,2	176	77,2
TOTAL	95	100%	81	100%	53	100%	734	100%	125	100%	228	100%

* Otros servicios : Oncología, Hematología, Nefrología, Medicina interna, Traumatología, Endocrinología.

Se observó, en el 2007 una disminución de las unidades consumidas de infliximab en el servicio de reumatología, así mismo un aumento del consumo de etanercept en los servicios de Reumatología y Dermatología y de rituximab en el servicio de Reumatología.

**Tabla Nº 7. COSTO DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
CONSUMIDOS EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HNRM EN LOS AÑOS 2006 Y 2007**

MEDICAMENTO	2006		2007	
			Unidades de consumo	Costo (soles)

**Tabla Nº 8. DDD HOSPITALARIA DE INFLIXIMAB
EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HNRM**

MEDICAMENTO	Nº DDD/100 camas/día 2006	Nº DDD/ 100 camas/día 2007
INFLIXIMAB 100mg	0,31	0,36

**Tabla Nº 9. NÚMERO DE DDD
DE ETANERCEPT EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HNRM**

MEDICAMENTO	Nº DDD 2006	Nº DDD 2007
ETANERCEPT 25 mg	225	1200

**TABLA Nº 9: COSTO DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
CONSUMIDOS EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HNRM
DURANTE LOS AÑOS 2006 Y 2007**

MEDICAMENTO BIOLÓGICO	2006		2007	
	Unidades de consumo	Costo (Soles)	Unidades de consumo	Costo (Soles)
INFLIXIMAB 100 mg	89	229 938,62	75	193 768, 5
ETANERCEPT 25 mg	53	27 057,03	294	150 089,94
RITUXIMAB 500 mg	11	51 508,93	52	243 496,76

El aumento en las unidades de consumo utilizadas, en el caso de etanercept y rituximab produjo un aumento en los costos por estas unidades.

**TABLA Nº 10: DDD HOSPITALARIA DE *INFLIXIMAB* EN EL HNRM
DURANTE LOS AÑOS 2006 Y 2007**

MEDICAMENTO	Nº DDD/100 camas/día 2006	Nº DDD/ 100 camas/día 2007
INFLIXIMAB 100mg	0,00464	0,00385

Disminución del Nº DDD/100 camas –día de infliximab

**TABLA Nº 11: NÚMERO DE DDD DE *ETANERCEPT* 25 mg
CONSUMIDAS EN EL HNRM DURANTE LOS AÑOS 2006 Y 2007**

Lugar de Consumo	Nº DDD 2006	Nº DDD 2007
Servicio de Reumatología	189.28	1050
Servicio de Dermatología	0	1571,42
Total en el hospital	189,28	2621,42

Se aprecia el aumento en el Nº de DDD de etanercept en el servicio de reumatología y en el hospital.

**TABLA Nº 12: NÚMERO DE DDP DE *RITUXIMAB* EN EL SERVICIO DE
REUMATOLOGÍA DURANTE LOS AÑOS 2006 Y 2007**

MEDICAMENTO	Nº de DDP 2006	Nº de DDP 2007
RITUXIMAB 500 mg	82,58	390,39

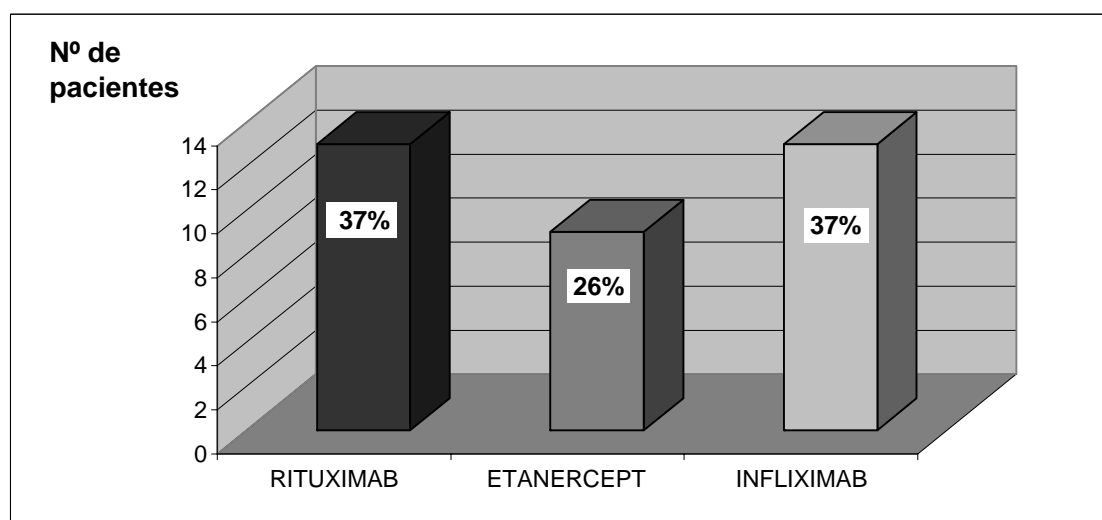
La dosis diaria prescrita de rituximab aumentó considerablemente en el año 2007

**DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN MEDICAMENTO
BIOLÓGICO UTILIZADO EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HNERM**
Ene 2006 - jun 2007

MEDICAMENTO	Nº DE TRATAMIENTOS	PORCENTAJE
RITUXIMAB	13	37%
ETANERCEPT	9	26%
INFLIXIMAB	13	37%
TOTAL	35	100%

Gráfico Nº 5

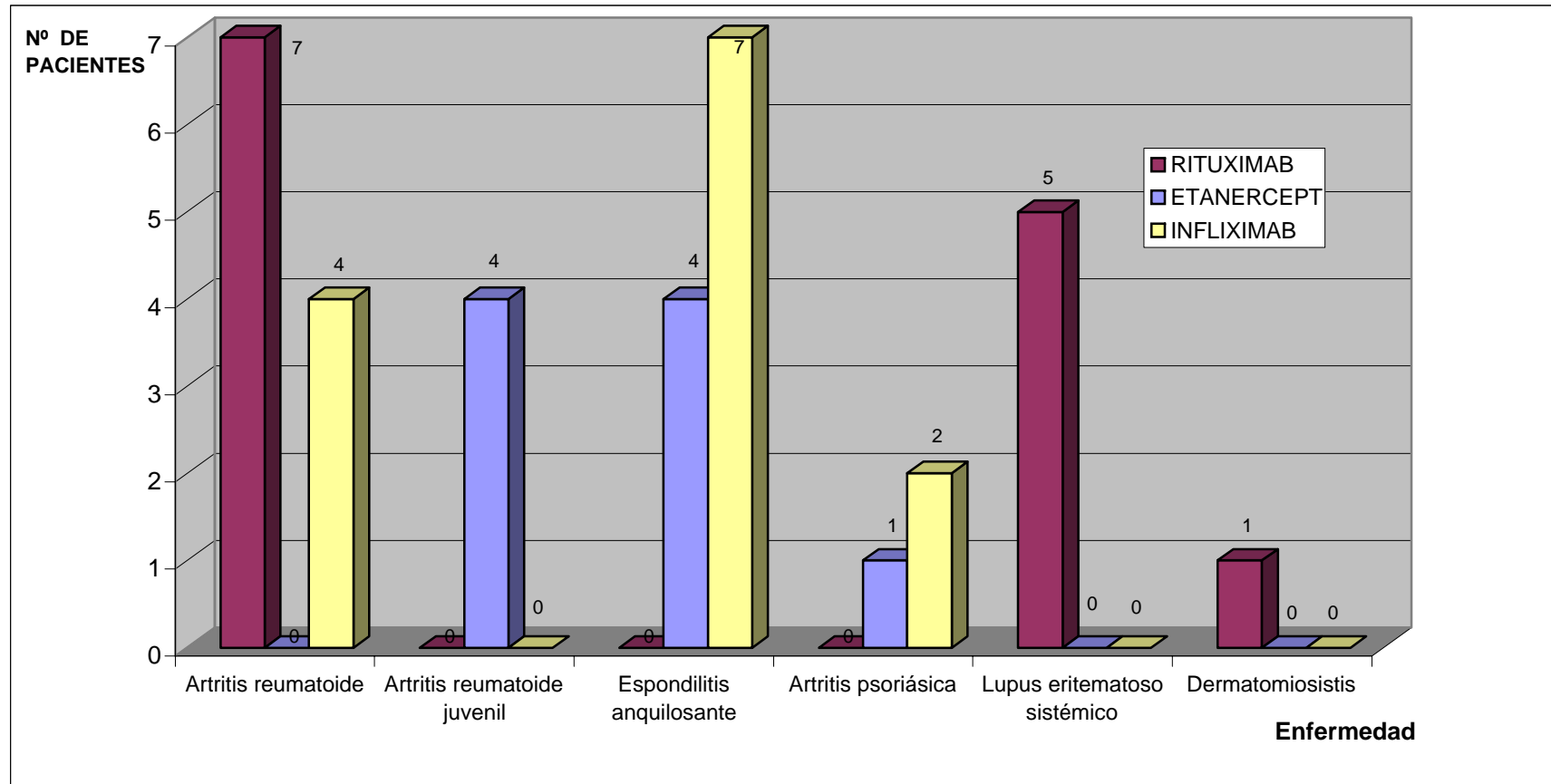
**PORCENTAJE DE TRATAMIENTOS SEGÚN MEDICAMENTO BIOLÓGICO UTILIZADO EN EL
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HNERM Ene 2006 - jun. 2007**



El mayor porcentaje de tratamientos fueron con infliximab y rituximab en la muestra de estudio.

Gráfico Nº 6

**DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR CADA MEDICAMENTO BIOLÓGICO SEGÚN ENFERMEDAD
EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HNERM Ene 2006 - jun 2007**



El mayor número de pacientes son tratados por artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y lupus, enfermedades donde se utiliza principalmente infliximab y rituximab en sus tratamientos.

Tabla N° 13

**COSTO POR EL USO DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS POR ENFERMEDAD
EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HNERM. Enero 2006 - junio 2007**

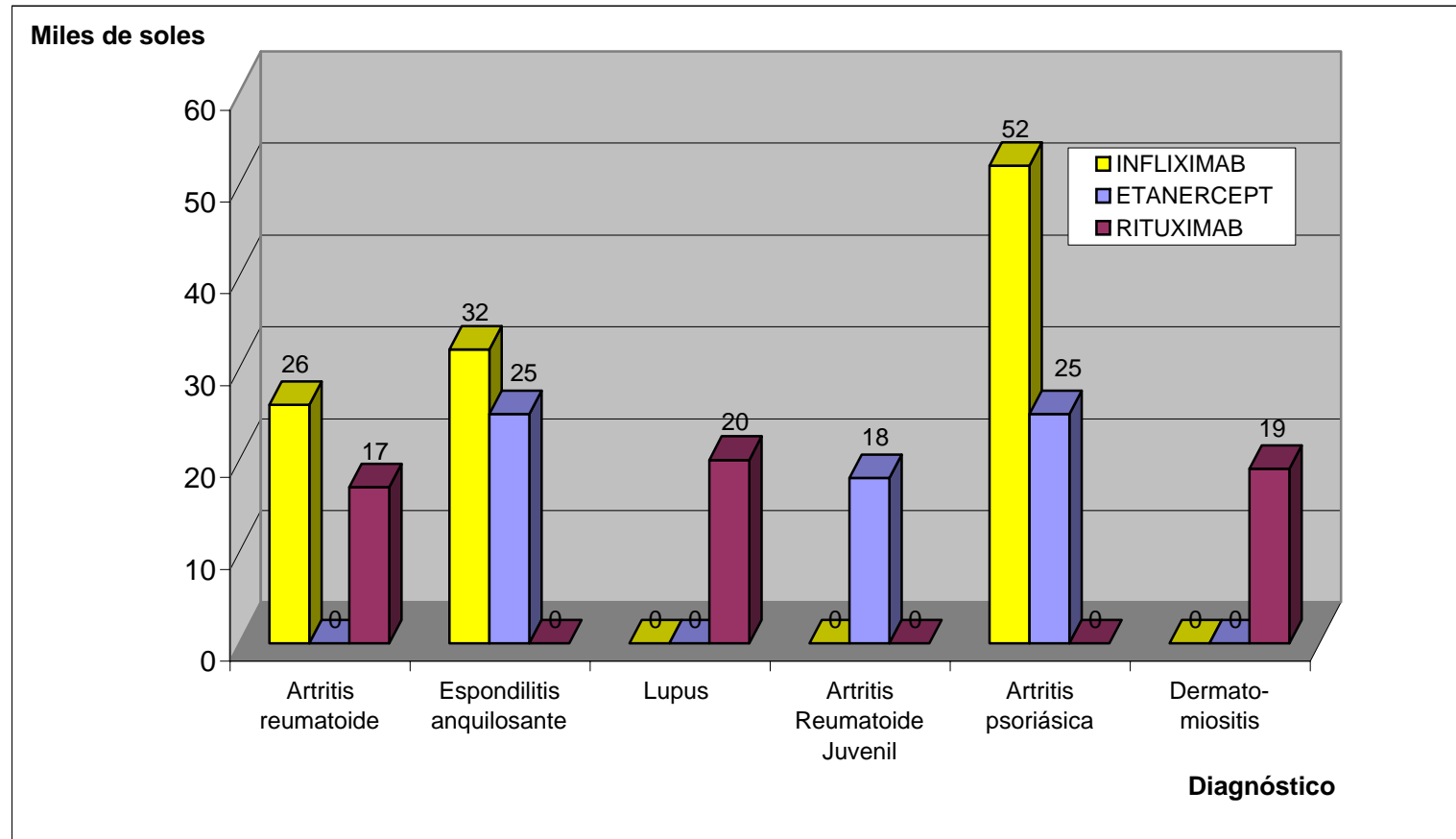
ENFERMEDAD	MEDICAMENTO	UNIDADES CONSUMIDAS	COSTO X UNIDAD (SOLES)	COSTO TOTAL (SOLES)	Nº DE PACIENTES	COSTO PROMEDIO DEL TRATAMIENTO POR PACIENTE (SOLES)
Artritis Reumatoide	RITUXIMAB	26	4,682.63	121,748.38	7	17,392.63
	ETANERCEPT	0	510.51	0.00	0	0.00
	INFLIXIMAB	40	2,583.58	103,343.20	4	25,835.80
Espondilitis Anquilosante	RITUXIMAB	0	4,682.63	0.00	0	0.00
	ETANERCEPT	192	510.51	98,017.92	4	24,504.48
	INFLIXIMAB	87	2,583.58	224,771.46	7	32,110.21
Lupus Eritematoso Sistémico	RITUXIMAB	21	4,682.63	98,335.23	5	19,667.05
	ETANERCEPT	0	510.51	0.00	0	0.00
	INFLIXIMAB	0	2,583.58	0.00	0	0.00
Artritis Reumatoide Juvenil	RITUXIMAB	0	4,682.63	0.00	0	0.00
	ETANERCEPT	140	510.51	71,471.40	4	17,867.85
	INFLIXIMAB	0	2,583.58	0.00	0	0.00
Artritis Psoriásica	RITUXIMAB	0	4,682.63	0.00	0	0.00
	ETANERCEPT	48	510.51	24,504.48	1	24,504.48
	INFLIXIMAB	40	2,583.58	103,343.20	2	51,671.60
Dermatomiositis	RITUXIMAB	4	4,682.63	18,730.52	1	18,730.52
	ETANERCEPT	0	510.51	0.00	0	0.00
	INFLIXIMAB	0	2,583.58	0.00	0	0.00
TOTAL				864,265.79		

Costo de cada enfermedad tratada con un determinado medicamento biológico.

MEDICAMENTO	Artritis reumatoide	Espondilitis anquilosante	Lupus	Artritis Reumatoide Juvenil	Artritis psoriásica	Dermato- miositis
INFLIXIMAB	26	32	0	0	52	0
ETANERCEPT	0	25	0	18	25	0
RITUXIMAB	17	0	20	0	0	19

Gráfico N° 7

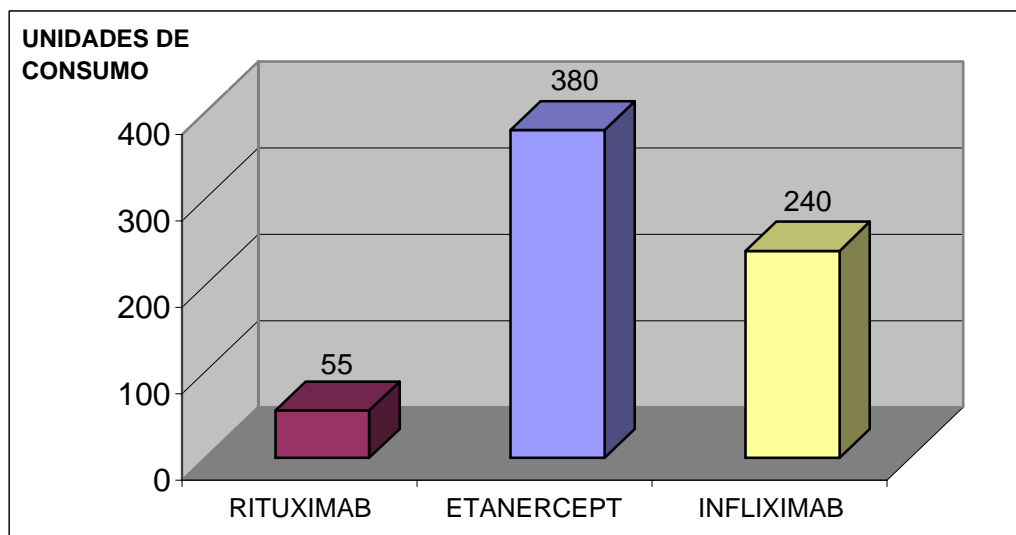
**COSTO PROMEDIO DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS POR PACIENTE
PARA CADA ENFERMEDAD EN EL HNERM Ene 2006 - Jun 2007**



El costo promedio del tratamiento con infliximab es el más costoso en todas las enfermedades en las que se utiliza.

Gráfico N° 8

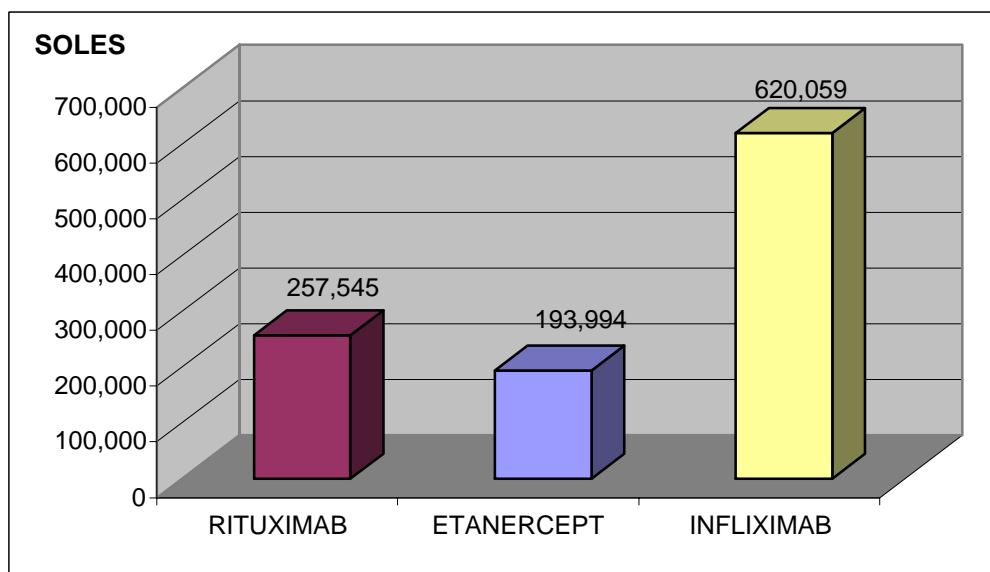
CONSUMO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGIA EN EL HNERM Ene.2006 - jun. 2007



Se utilizaron mayor número de unidades de consumo de etanercept en los tratamientos con medicamentos biológicos.

Gráfico N° 9

CONSUMO VALORIZADO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HNERM Ene 2006- jun 2007

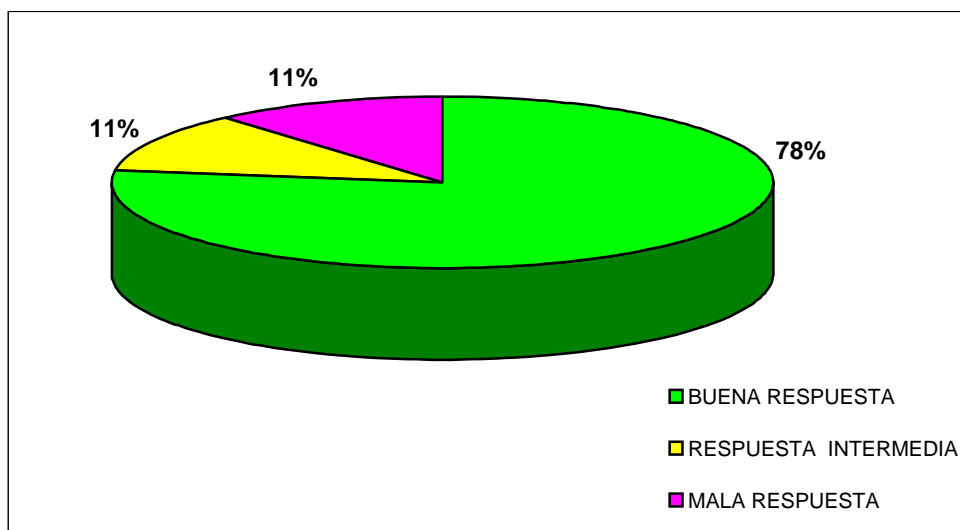


El mayor costo con el uso de los medicamentos biológicos fue con infliximab

4.3 ESTUDIO DE LAS CONSECUENCIAS DE UTILIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Gráfico N° 10

RESPUESTA AL TRATAMIENTO



La respuesta en general a los tratamientos con medicamentos biológicos ha sido buena.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ENFERMEDAD	RESPUESTA		
	BUENA	INTERMEDIA	MALA
Artritis Reumatoide	10	0	1
Espondilitis Anquilosante	7	2	2
Lupus Eritematoso Sistémico	3	1	1
Artritis Reumatoide Juvenil	4	0	0
Artritis Psoriásica	3	0	0
Dermatomiositis	0	1	0
TOTAL DE PACIENTES	27	4	4

Tabla N° 14

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO SEGÚN MEDICAMENTO
BIOLÓGICO POR ENFERMEDAD**

ENFERMEDAD	MEDICAMENTO	RESPUESTA			TOTAL
		BUENA	INTERMEDIA	NO BUENA	
Artritis Reumatoide	RITUXIMAB	7	0	0	7
	INFLIXIMAB	3	0	1	4
Espondilitis anquilosante	ETANERCEPT	2	1	1	4
	INFLIXIMAB	5	1	1	7
Artritis psoriática	ETANERCEPT	1	0	0	1
	INFLIXIMAB	2	0	0	2
Lupus Eritematoso Sistémico	RITUXIMAB	3	1	1	5
Artritis Reumatoide Juvenil	ETANERCEPT	4	0	0	4
Dermatomiositis	RITUXIMAB	0	1	0	1

En artritis reumatoide, la respuesta a rituximab fue buena en todos los tratamientos y en general fue buena con infliximab.

En espondilitis anquilosante la respuesta fue buena en general a los tratamientos con infliximab y etanercept.

En artritis psoriática la respuesta fue buena en los tratamientos con infliximab y etanercept.

En lupus eritematoso sistémico, la respuesta a rituximab fue buena en todos los tratamientos .

En artritis reumatoide juvenil la respuesta fue buena en todos los tratamientos con etanercept.

En dermatomiositis la respuesta fue buena a rituximab en el único tratamiento.

Tabla Nº 15

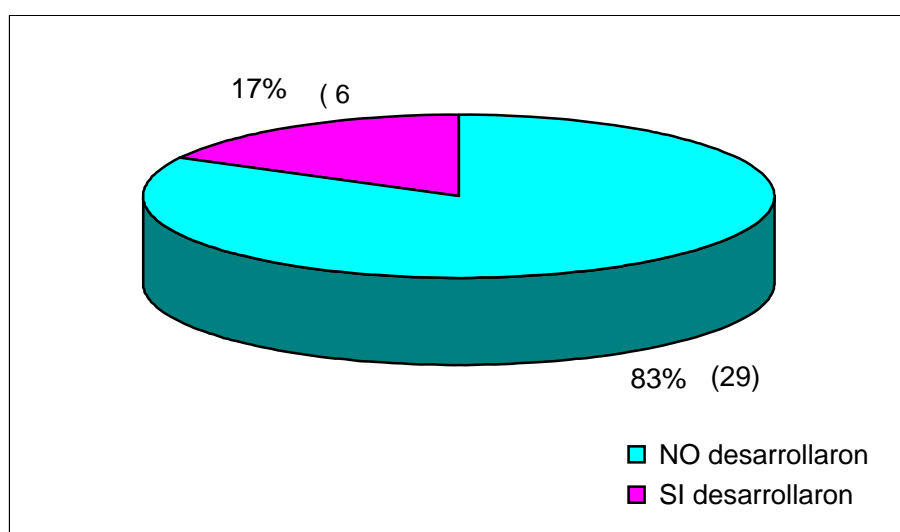
**CASOS DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO Y
CAMBIOS DE TERAPIA**

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO	CAUSAS	Nº de casos	CAMBIO DE TERAPIA		Nº de casos
			De:	A:	
SÌ	Rams trasfusionales	1	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	1
	Falta de eficacia	1	INFLIXIMAB	RITUXIMAB	1
	Paciente falleció	1	,---		
NO	----	32	,----		

Las causas de suspensión de tratamiento que ameritaron cambio de terapia de infliximab hacia otro biológico fueron RAMs transfusionales en un caso y en el otro la falta de eficacia.

Gráfico Nº 11

**PORCENTAJE DE LOS TRATAMIENTOS QUE DESARROLLARON
RAMs TRANSFUSIONALES EN LOS PACIENTES**



Un 17% de los tratamientos con los medicamentos biológicos desarrollaron RAMs

TABLA Nº 16

ACTITUD FRENTE A LAS RAMS TRANSFUSIONALES

MEDICAMENTO	RAMS	ACTITUD	TIPO DE RAMs
RITUXIMAB	Sensación de falta de aire, diaferesis	Continuó la infusión.	No seria
RITUXIMAB	Escalofríos, aumento de presión arterial.	Continuó la Infusión.	No seria
RITUXIMAB	Rash y dolor torácico, leve disnea	Tratamiento con Clorfeniramina, hidrocortisona, suspensión x unos minutos.	Seria
INFLIXIMAB	Escalofríos, taquicardia, aumento de la presión arterial; taquicardia, escalofríos, diaforesis, cianosis distal, alza térmica.	Suspensión del tratamiento y cambio de terapia de Infiximab a Etanercept	Grave
INFLIXIMAB	Cefalea	Continuó la infusión.	No seria
INFLIXIMAB	Sensación nauseosa	Continuó la infusión.	No seria

La RAM grave que se presentó con infliximab generó la suspensión de este medicamento y el posterior cambio de terapia por otro anti TNF- α , etanercept.

TABLA Nº 17

CLASIFICACIÓN DE LA RAM TRANSFUSIONAL SEGÚN LA GRAVEDAD

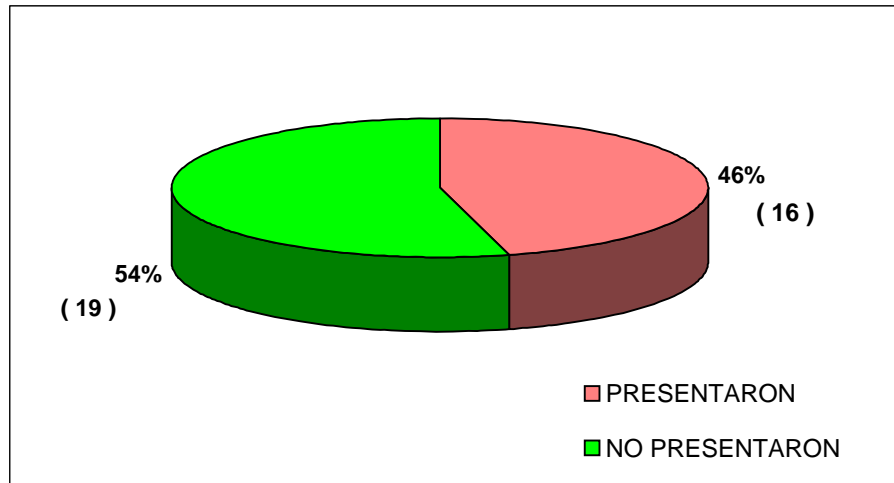
TIPO DE RAM	Nº DE TRATAMIENTOS	PORCENTAJE
NO SERIA	4	66%
SERIA	1	17%
GRAVE	1	17%
TOTAL	6	100%

El mayor

porcentaje de RAM transfusional presentada fue la de tipo no seria.

Gráfico N° 12

PORCENTAJE DE TRATAMIENTOS QUE PRESENTARON INFECCION U OTROS TRANSTORNOS



El 46% de los tratamientos con los medicamentos biológicos presentaron infecciones y otros trastornos.

TABLA N° 18

INFECCIONES O PROBABLES PROBLEMAS RELACIONADOS AL USO

Tratamiento biológico	Tipo de infecciones	Nº de tratamientos
5R, 1E, 2I	Infeccion respiratoria	8
I, I,R,	Infeccion urinaria	3
INFLIXIMAB	Infeccion digestiva	1
INFLIXIMAB	Problema Hematologico	1
INFLIXIMAB	Herpes labial	1
RITUXIMAB	Herpes genital	1
INFLIXIMAB	Brucellosis	1
TOTAL*		16

2I: 2 casos con Infliximab, 5R: 5 casos con Rituximab, 1E: 1 caso con Etanercept

La infección respiratoria fue la que más se presentó.

Tabla N° 19

POTENCIALES INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

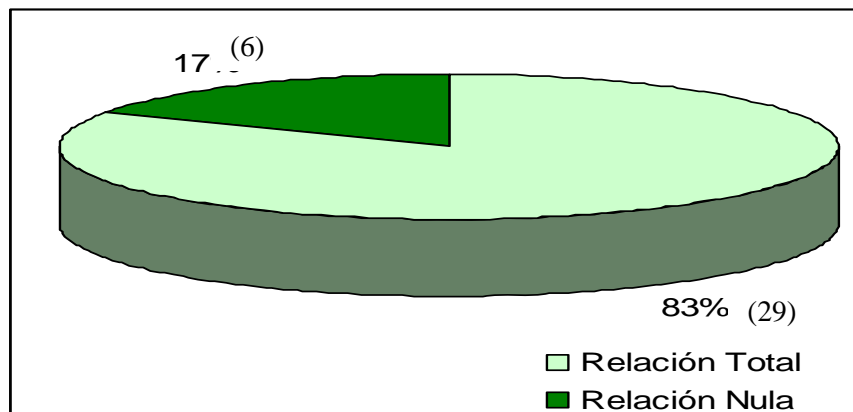
BIOLÓGICO	MEDICAMENTO	Nº de casos
INFLIXIMAB	METOTREXATO	10
	PREDNISONA	5
ETANERCEPT	METOTREXATO	5
	PREDNISONA	2
	SULFASALAZINA	3
RITUXIMAB	PREDNISONA	9
	ANTIHIPERTENSIVOS	7
	METOTREXATO	4
	AZATIOPRINA	2
	MICOFENOLATO	2

La principal potencial interacción medicamentosa se dio con metotrexato en todos los tratamientos con los medicamentos biológicos.

4.4 ESTUDIO DE LOS HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN MÉDICA

Gráfico N° 13

RELACION DIAGNOSTICO - TRATAMIENTO



El mayor porcentaje (83%) de los tratamientos corresponden a la relación total.

TABLA N° 20

DISTRIBUCION DE LOS TRATAMIENTOS CON LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS SEGÚN LAS INDICACIONES APROBADAS O NO APROBADAS UTILIZADAS POR EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HNERM Ene 2006- jun 2007

Medicamento	Indicaciones Aprobadas		Indicaciones No Aprobadas	
	Diagnóstico	Nº de tratamientos	Diagnóstico	Nº de tratamientos
RITUXIMAB	<ul style="list-style-type: none"> Artritis Reumatoide 	7	<i>Lupus eritematoso sistémico :</i> <ul style="list-style-type: none"> c/. Nefropatía lúpica c/.Plaquetopenia c/. Mielitis transversa <i>Dermatomiositis</i>	3 1 1 1
INFLIXIMAB	<ul style="list-style-type: none"> Artritis reumatoide. Espondilitis anquilosante. Artritis Psoriática 	4 7 2		
ETANERCEPT	<ul style="list-style-type: none"> Espondilitis anquilosante. Artritis reumatoide juvenil. Artritis psoriática 	4 4 1		
Total de tratamientos aprobados:		29	Total de tto. No aprobados: 6	

ESQUEMA DEL TRATAMIENTO

DOSIS : Se cumple en el 100% de los tratamientos

Tabla Nº 21

EVALUACIÓN DE LOS INTERVALOS DE DOSIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN LAS INDICACIONES APROBADA

CONDICIÓN	MEDICAMENTO	Nº DE TRATAMIENTOS	PORCENTAJE
Relación total	RITUXIMAB	7	24%
Relación nula	INFLIXIMAB	13	45%
No definida	ETANERCEPT	9	31%
TOTAL		29	100%

El 24% de los tratamientos cumplen con el intervalo de dosificación establecido de los medicamentos biológicos, correspondiendo todos los casos al uso de rituximab.

El 45% de los tratamientos no cumplen con el intervalo de dosificación establecido, referido todos los casos a la utilización de infliximab.

En el 31% de los tratamientos no está definida la condición de cumplimiento intervalos de dosificación.

V. DISCUSIÓN

4.1 DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

La muestra de estudio estuvo formada por 33 pacientes que fueron tratados con medicamentos biológicos en el servicio de Reumatología del HNERM durante el período enero 2006 a junio 2007.

La preponderancia observada del sexo femenino sobre el masculino (aprox. 2/3 de la muestra) (gráfico N° 1) se observa también en *la distribución de los pacientes según el sexo en relación con el diagnóstico*, (gráfico N° 3) donde se ve que es completa en la artritis reumatoide (AR), y en caso de lupus eritematoso sistémico (LES) es de 80%. Este último dato en lupus es similar con el 86,7% encontrado en mujeres en el estudio de Páez¹⁹. Estos datos obtenidos se pueden comparar con los datos de prevalencia de estas enfermedades reportados en la literatura, en el caso de la AR su prevalencia es casi tres veces mayor en mujeres y en LES alcanza hasta el 90% de mujeres en edad reproductiva sin dejar de lado la predisposición que existe en ambos sexos y en todas las edades¹⁰. Las diferencias entre varones y mujeres en el balance relativo a estrógenos y andrógenos no explican completamente la distribución del sexo y la edad en el Lupus y otras enfermedades autoinmunes, la evidencia con respecto a la exposición de estrógenos es mixta, la regulación metabólica compleja subraya las potenciales interacciones entre los factores genéticos, hormonales y ambientales en la etiología del Lupus²⁰.

En el presente estudio, en el caso de la espondilitis anquilosante (EA), al igual que en la artritis reumatoide juvenil (ARJ) y en la artritis psoriática (APs) los resultados no muestran mayor diferencia entre varones y mujeres tratados. En relación a los datos de prevalencia publicados de estas enfermedades, en la APs la frecuencia en varones y en mujeres es casi idéntica y en el caso de EA la prevalencia es tres veces mayor en caso de varones.¹⁰

Si se distribuye a los mismos pacientes por rango de edades según su diagnóstico (Gráfico N° 4) se puede apreciar que el mayor número de pacientes tratados con estos medicamentos fueron adultos en edad productiva cuyas edades se encontraban dentro de los rangos de 31 – 45 años y entre los 46 – 60 años. Los resultados obtenidos se asemejan con los datos de prevalencia según edad de estas enfermedades, publicados en la bibliografía. La EA suele empezar en el segundo y tercer decenio de la vida y la AR entre

el cuarto y quinto decenio de ésta, así el 80% de los pacientes inicia la enfermedad entre los 35 y 50 años de edad.¹⁰ Así también en AR la incidencia en hombres aumenta gradualmente con la edad y en el caso de mujeres aumenta a partir de los 45 años progresivamente hasta los 75 años²¹.

Con respecto a los resultados obtenidos en artritis reumatoide juvenil (ARJ), éstos concuerdan con los datos de prevalencia publicados de esta enfermedad, que aparece antes de los 16 años¹⁰. En el caso del lupus eritematoso sistémico, los pacientes se encontraron distribuidos en casi todos los rangos de edades y en pacientes con APs la mayor parte se encontró entre los 31 - 45 años; esta enfermedad suele empezar en la niñez o en etapas tardías de la vida apareciendo entre la cuarta y la quinta década a un promedio de 37 años de edad aproximadamente.¹⁰

La distribución de los pacientes según el tiempo del diagnóstico por enfermedad (Tabla N° 1), muestra que la mayoría de pacientes tratados con los medicamentos biológicos tienen un tiempo de diagnóstico menor a 10 años. Por otro lado se aprecia que el mayor número de pacientes con artritis reumatoide que recibieron medicamentos biológicos tuvieron desde el diagnóstico un tiempo mayor a 16 años; este es prolongado, comparado con el estudio PRAXIS, sobre la utilización de medicamentos biológicos en artritis reumatoide en España el cual muestra un promedio entre 11 y 12 años desde el diagnóstico hasta el empleo de estos medicamentos.²²

En los resultados se puede observar que en el caso de la AR, y en la APs el tratamiento con biológicos empezó varios años luego de ser diagnosticados, (en su mayoría luego de 16 años) lo cual podría no ser tan beneficioso, por lo avanzado de la enfermedad y los costos que implicaría el tratamiento con estos medicamentos. Así lo demuestran estudios como el de J. Londoño sobre el uso racional de terapias agresivas combinadas o con un fundamento biológico, donde su uso en pacientes que tienen factores de mal pronóstico en etapas tempranas de la enfermedad, reduce de manera importante los costos directos, indirectos e intangibles. La tendencia actual es iniciar el tratamiento en etapas tempranas para controlar, tener mejores expectativas y calidad de vida; teniendo en cuenta el curso y severidad de la enfermedad, existe información que sustenta la importancia de la utilización de estos agentes en inicios de la artritis reumatoide ^{24, 25}. Así también lo demuestra el estudio de Breedveld et al, sobre el uso de infliximab en pacientes con AR temprana y activa donde los pacientes que recibieron infliximab y metotrexate

(DARME), mostraron una disminución en la progresión del daño articular comparado con el grupo que recibió metotrexate solo; además también mostró que en algunos casos el daño articular mejoró.²⁴

4.2 DEL ESTUDIO CUANTITATIVO DE CONSUMO Y SOBRE LOS COSTOS CON LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

El número de pacientes que recibieron medicamentos biológicos para el tratamiento de espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil y lupus eritematoso sistémico en el 2007 se duplicó con respecto al año anterior (en general el número es menor al 4% del total de pacientes atendidos en el 2007 por estas enfermedades en el servicio de reumatología). (Tablas N° 2, 3, 4, 5, 6, 7).

El incremento significativo en el número de unidades consumidas en el 2007 de los medicamentos biológicos en el servicio de reumatología (Tabla N° 8) (a excepción del consumo de infliximab que disminuyó en el 2007) es debido al aumento en el consumo de rituximab donde las unidades consumidas han sido cuatro veces mayor en el 2007 comparado con el año anterior, produciéndose un incremento en el porcentaje de su consumo por parte de este servicio en relación al hospital (de 8,8% en el 2006 hasta un 23,8% en el 2007). Así mismo se produjo un significativo aumento en la utilización de etanercept en el año 2007 en el servicio de Reumatología y Dermatología, este último servicio pasó del consumo de 0% en el 2006 al 60% del consumo hospitalario en el 2007.

Como es razonable deducir el incremento en las unidades consumidas de los medicamentos biológicos en el 2007, se acompañó por el *aumento en los costos por la compra de estos medicamentos* (Tabla N° 9).

Si la medición del consumo también se realiza utilizando la dosis diaria definida DDD de estos medicamentos, a través del cálculo de DDD/100 camas – día para medir el consumo de infliximab en el hospital (Tabla N° 10) y a través del cálculo del N° de DDD¹⁸ consumidas para el caso de etanercept, (Tabla N° 11); se observa una disminución de las DDD/100 camas-día de infliximab en el año 2007 con respecto al año 2006 (de 0,00464

a 0,00385). Mientras que en caso de etanercept, el consumo aumentó de 189,28 DDD en el 2006, hasta el consumo de 1050 DDD de este medicamento en el 2007 en el servicio de reumatología. En el caso de rituximab no se hizo este tipo de cálculo debido a que su DDD no ha sido establecida por la OMS²⁶ (Anexo N° 2) Sin embargo para conocer su consumo en el servicio de reumatología se hizo el cálculo de la dosis diaria prescrita DDP de este medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide, siendo igual a 66,6 mg (calculada según el esquema de tratamiento dividiendo la dosis de 1000 mg administrada cada 2 semanas entre el número de días de este intervalo), con este dato se calculó el N° de DDP de este medicamento, observándose un aumento en su consumo desde 82,58 DDP en el 2006 hasta 390,39 DDP en el 2007.

En el caso de etanercept se comparó la dosis diaria prescrita DDP de este medicamento igual a 7.14 mg (calculada como la dosis semanal de 50 mg entre los días de sus administración de 7 días) con el valor de su dosis diaria definida DDD igual a 7 mg. observándose valores cercanos. Para el caso de infliximab, la Dosis diaria prescrita fue de 3.5 mg (tomada para un paciente de 70 Kg. de peso en su dosis de mantenimiento 3mg/Kg. de peso corporal en artritis reumatoide cada 8 semanas) valor cercano también a su DDD igual a 3.75 mg.

Con respecto a los resultados de consumo de los tres medicamentos biológicos en el servicio de Reumatología del HNERM en la muestra y periodo (enero 2006 a junio 2007) del presente estudio, el mayor número de pacientes recibieron infliximab y rituximab en sus tratamientos. (Grafico N° 5), esto debido a que la mayor parte de pacientes son tratados por artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA) y lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades en donde se utilizan principalmente infliximab y rituximab en los tratamientos (Gráfico N° 6).

En la tabla N° 13 y en el gráfico N° 7 se puede apreciar el costo por el uso de los medicamentos biológicos por enfermedad tratada en el servicio de Reumatología durante el periodo de estudio. Observándose que en todas las enfermedades tratadas con infliximab, el costo promedio por paciente por el uso de este medicamento, ha sido mayor con respecto a los demás biológicos utilizados.

Hay que tener en cuenta en la evaluación de costos, el esquema terapéutico empleado con cada uno de los medicamentos biológicos. Dentro del esquema son importantes las dosis y los número de intervalos de dosificación empleados para determinar el número de unidades consumidas, conociendo este número y el costo por unidad de consumo de cada medicamento se puede calcular el coste total. Se ha visto en algunos casos que no hay una relación directa entre el número de unidades consumidas y los costos por el uso de estos medicamentos (Gráficos N° 8 y 9). Esto se observó en los costes por el uso de *etanercept e infliximab* en la EA y artritis psoriática (APs), donde el mayor coste estuvo dado por infliximab con un coste en promedio de tratamiento por paciente de 32 mil soles en EA y de 52 mil soles en APs comparado con el de etanercept, de 25 mil soles en EA y 25 mil soles en APs. Esto fue debido al mayor costo de la unidad de consumo de infliximab (S/. 2583.58) comparado con etanercept (S/.510.51), a pesar que el tratamiento con infliximab tiene un menor número de intervalos de dosificación, (esquema de tratamiento: 02 ampollas de 100 mg en las semanas 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas) y por lo tanto consume menor número de unidades que el tratamiento con etanercept (esquema de tratamiento: 2 ampollas de 25 mg por semana) (Anexo N° 3).

Por otro lado si se compara el tratamiento de AR entre *rituximab e infliximab*, el mayor coste por el uso de medicamentos estuvo dado por infliximab, con un costo en promedio por paciente de 26 mil soles comparado con el de rituximab de 17 mil soles. A pesar del mayor coste por unidad de consumo de rituximab (S/. 4682,63); En este caso el mayor gasto fue debido al mayor número de intervalos de dosificación y por lo tanto de unidades consumidas que tiene el tratamiento de AR con infliximab, comparado con las dos dosis de 1000 mg de rituximab que se necesitan para todo el ciclo de tratamiento. En el año 2003 en España el coste anual por paciente oscilaba entre 5000 y 12 000 euros (20 220 y 80 880 soles) en el tratamiento con anti TNF en AR.²⁷

Al comparar el presente estudio con otros relacionados, como el estudio PRAXIS, sobre la Utilización y coste de los medicamentos biológicos en la artritis reumatoide en España donde se hace una comparación entre el coste semestral de un paciente tratado con etanercept, infliximab o adalimumab. Se observa que el coste semestral del tratamiento por la utilización de infliximab, sin tomar en cuenta los costos por administración, y hospitalización, con una frecuencia de administración de 8 semanas es 5 790.59 euros,

mientras que el coste semestral del tratamiento con etanercept con una frecuencia de administración semanal es 5 558.26 euros, habiendo una diferencia o ahorro de 232. 33 euros con este último.²²

En general se ha visto, en varios estudios realizados, el mayor coste de Infliximab en los tratamientos. En el estudio de Weycker y et al el tratamiento de AR con etanercept es más bajo que con infliximab, debido principalmente a los costes por unidad ²⁸. En el estudio de Kievit y et al; se aprecia también el menor coste de tratamiento con etanercept y adalimumab con respecto a infliximab en artritis reumatoide, en el primer año de tratamiento; donde el mayor coste con este ultimo esta dado sobre todo en las semanas 2 y 6 de administración del fármaco; además en este estudio se ha encontrado mejores hallazgos en cuanto a la eficacia de etanercept y adalimumab con respecto a infliximab ²⁹.

La efectividad de etanercept con respecto a infliximab se ha visto en otros estudios. Los actuales artículos publicados concluyen que hace falta estudiar mejor a largo plazo, así como realizar estudios clínicos randomizados para comparar la eficacia y los costes-eficacia entre los medicamentos biológicos usados en enfermedades reumáticas, así como también tener mejores parámetros para esta evaluación ³⁰

A pesar que el presente estudio no tiene como objetivo comparar la eficacia ni los costos-eficacia entre los medicamentos biológicos, seria incorrecto hablar de costos sin tomar en cuenta la eficacia de estos medicamentos, por ello se revisó las consecuencias de utilización de estos.

4.3 DE LAS CONSECUENCIAS DE LA UTILIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Respuesta a la terapia

La respuesta en general con estos medicamentos ha sido buena en el 78% de los casos tratados, el 11 % ha tenido una respuesta intermedia y el 11% ha tenido mala respuesta a la terapia, correspondiendo los resultados de buena respuesta con los resultados publicados de estas terapias, los cuales veremos a continuación en las diferentes enfermedades tratadas:

En artritis reumatoide

En la respuesta a la terapia con infliximab se encontró un caso con mala respuesta, los demás casos (3) fueron de buena respuesta. (Tabla N° 14).

Al paciente que obtuvo mala respuesta a infliximab, se le cambió de terapia a rituximab debido a la falta de eficacia a la terapia con infliximab (Tabla N° 15), con muchas articulaciones dolorosas e hinchadas, VSG elevado y marcada discapacidad. Se ha visto en la literatura que está recomendado el cambio de terapia de un anti TNF a rituximab cuando el primero no demuestra eficacia. Actualmente rituximab está indicado por la FDA y por la Agencia Europea de medicamentos (EMA), en pacientes quienes tuvieron una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más de los agentes bloqueantes del FNT- α . Además según consensos ^{31, 32} rituximab es usado en pacientes con enfermedad activa DAS 28 (Disease activity scale, indicador de la actividad de la enfermedad artritis reumatoide) $\leq 3,2$; factor reumatoideo positivo, así como en pacientes con una respuesta inadecuada o intolerancia a más de un DMARD (Droga antirreumática modificadora de la enfermedad, por sus siglas en inglés) convencional o en quienes no pueden recibir anti TNF- α .

En el presente estudio se ha encontrado casos de utilización de rituximab como primera opción en medicamentos biológicos, antes de cualquier anti TNF- α , en el tratamiento de artritis reumatoide, se ha visto que la justificación para la utilización de rituximab ha sido: En un caso por respuesta inadecuada a infliximab; en otro caso por progresión en el daño radiológico; en otro caso por actividad severa a inicios de la enfermedad, siendo

esto un mal pronóstico; en los otros dos casos por ser AR refractaria a tratamiento convencional.

En un reporte sobre el uso de rituximab como terapia biológica de primera línea para el tratamiento de artritis reumatoide resistente a DMARDs sugiere que rituximab es una muy efectiva droga biológica de primera línea en la práctica clínica y que puede ser dada con seguridad a pacientes que tienen relativas contraindicaciones para los agentes anti – TNF.³³

En espondilitis anquilosante

De los pacientes tratados con *infliximab* (7); hubo 1 paciente con mala respuesta a esta terapia, debido a las RAMs presentadas durante su infusión: escalofríos, taquicardia, aumento de la presión arterial (2ª infusión) y taquicardia, escalofríos, diaforesis, cianosis distal, alza térmica (3ª infusión). Siendo estas reacciones de intolerancia o toxicidad del tipo grave se decide cambiar la terapia a etanercept (Tablas N° 15 y 16), teniendo buena respuesta a este otro anti TNF – α , el paciente mejoró 40 -50 % de su basal. Comparando con otros estudios realizados como el de Caroline Delaunay, et al. en un grupo de 15 pacientes quienes tuvieron una respuesta inadecuada inmediata o retrasada a *infliximab*, obtuvieron una tasa de respuesta clínica a etanercept de 73% (8/11). Adicionalmente todos los pacientes quienes respondieron a *infliximab*, pero detuvieron la medicación por efectos adversos, alcanzaron una respuesta clínica para etanercept.³⁴ Así también en otro estudio de Conti F. et al, se evaluó la eficacia del cambio de terapia de *infliximab* a etanercept en pacientes con espondilitis anquilosante, después de tres meses se observó una respuesta en el 83% de los pacientes (BASDAI 50). Lo que sugiere que los pacientes con inadecuada respuesta a un anti TNF podrían ser exitosamente tratados con otro, sin importar la razón del cambio. La falla de uno no predice la respuesta del otro.³⁵

Por otro lado en el presente estudio, de los 4 pacientes tratados con etanercept, 2 pacientes tuvieron buena respuesta, 1 tuvo respuesta intermedia y 1 paciente mala respuesta. Este último falleció por complicaciones en su enfermedad. (Tabla N° 15). Cabe destacar que el médico señaló que el medicamento debe usarse cuando la enfermedad está activa, tal como está recomendado y aprobado su uso.^{1,5}

En artritis psoriática

Se encontró que el paciente tratado con *etanercept* y los dos tratados con *infliximab*, tuvieron buena respuesta a la terapia (Tabla N° 13), posteriormente un paciente que recibió *infliximab* fue tratado por el servicio de Dermatología, el cual decide el cambio de terapia de *infliximab* a *etanercept*, el cambio se produjo por una RAM transfusional, esta fue leve y no ameritaba un cambio de terapia pero debido a cuestiones de manejo, es decir por la administración ambulatoria de *etanercept* y a que este servicio utiliza en mayor cantidad este medicamento (Tabla N° 8 del estudio cuantitativo de consumo) se decidió el cambio. Así también en el estudio de Conti F. *et al.* los pacientes con mala respuesta a *infliximab* en artritis psoriática, cambiaron a *etanercept* viéndose una buena respuesta luego de tres meses en el 70% de los pacientes.³⁵ Esta misma eficacia se ve en el caso anterior de los pacientes con espondilitis anquilosante quienes cambiaron de terapia de *infliximab* a *etanercept* obteniendo buena respuesta con este otro anti TNF- α .

En artritis reumatoide juvenil

Se presentaron 4 pacientes con artritis reumatoide juvenil, los cuales fueron tratados con *etanercept* obteniendo buena respuesta a la terapia. (Tabla N° 13). Cabe destacar que uno de estos pacientes fue tratado inicialmente con *infliximab* antes de enero 2006 (antes del periodo de estudio) y tuvo mala respuesta a este medicamento debido a que experimentó un episodio de RAM transfusional: taquicardia, palidez, dolor de pecho, falta de aire, en la 4ª y 7ª infusión; por lo que se decidió un cambio el terapia a *etanercept*, obteniendo buena respuesta con este último.

En el presente estudio no se presentaron casos de RAMs con *etanercept*. En la bibliografía consultada, varios estudios demuestran la seguridad y eficacia de *etanercept* a largo plazo. En el estudio de Lovell DJ *et al.*, se demuestra que la mejora en los signos y síntomas se mantienen hasta por 8 años.³⁶ En el estudio de Lahdenne y *et al.*, se evaluó la respuesta de los dos anti- TNF en ARJ, se obtuvo respuesta buena a excelente para ambos medicamentos. En el caso de las RAMs producidas, causa principal de los cambios de terapias, el cambio de terapia a otro anti- TNF dio buenos resultados, produciéndose mayor número de RAMs con *infliximab*.³⁷ En otro estudio conducido por Gerloni y *et al* se encontró que los efectos adversos en caso de *Infliximab*, ocurría en el 50% de

pacientes. Las reacciones infusionales fueron el efecto adverso mas común reportado y la principal causa de suspensión del tratamiento.³⁸

En lupus eritematoso sistémico (LES)

De todos los pacientes con LES que fueron tratados con Rituximab (5), 3 de ellos obtuvieron buena respuesta al tratamiento, 1 de ellos tuvo mala respuesta y 1 paciente obtuvo respuesta intermedia. (Tabla N° 14)

Rituximab en LES con plaquetopenia severa, en casos de Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y en casos de Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

En el presente estudio se encontró 1 paciente con LES con plaquetopenia severa (Tabla N°20), el cual fue tratado con rituximab, teniendo como resultado el incremento en su número de plaquetas desde 1000 a 117 000, obteniendo así buena respuesta con esta terapia.

En la bibliografía, se revisó el estudio de Lorence y *et al*, donde 3 pacientes con PTT quienes habían recaído y mostrado persistencia de la enfermedad a pesar de haber recibido intercambio de plasma por más de 50 a 180 días, recibieron rituximab; 2 pacientes recibieron 8 dosis de rituximab lográndose una remisión que duró 23 meses en un paciente y 17 meses en el otro antes de la recaída. El tercer paciente recibió 4 dosis y mejoró por 60 días hasta antes de su muerte por causas no relacionadas. El tratamiento con rituximab fue asociado con un incremento en la actividad de la metaloproteasa (ADAMTS13) que fracciona al factor Von Willebrand y con una disminución en su inhibidor para el caso del paciente que obtuvo mayor remisión; mientras que en el otro, de respuesta parcial, se observó disminución de su inhibidor pero sin incremento en los niveles de la enzima. Basada en estas respuestas y en su mediana toxicidad a su vez en la deficiencia de tratamientos alternativos, el rol de rituximab en el tratamiento de PTT está garantizado, según esa investigación.³⁹ Así mismo en un estudio controlado de Fakhouri y *et al*, probaron que rituximab es un tratamiento inmunosupresivo promisorio de primera línea en el tratamiento profiláctico y curativo de pacientes con PTT.⁴⁰

Así mismo, N. Lima y et al. Reportaron el caso de una paciente con 15 años de diagnóstico de LES, quien desarrolló una severa y refractaria PTT, que fue exitosamente tratada con 4 infusiones de Rituximab no tuvo recaídas de PTT hasta después de 15 meses, la actividad de la enzima ADAMTS13 fue normal y su inhibidor fue indetectable; por lo que rituximab aparece como una buena opción terapéutica para el tratamiento de PTT en LES establecido.⁴¹

Rituximab en LES con Nefropatía Lúpica

En el presente estudio se encontraron 3 pacientes con Nefropatía lúpica, 2 de los cuales tuvieron buena respuesta al tratamiento con rituximab y un paciente con respuesta intermedia. Un caso de buena respuesta fue una paciente mujer de 35 años con Nefropatía lúpica IV, que presentaba edemas, nefritis con proteinuria de 1,69g / 24 horas, depuración de creatinina: 35,48; creatinina sérica: 2,04; C3 disminuido: 71,68 (90- 120), anti DNA elevado: 184,9 (90-120); luego del tratamiento no presentó edemas, disminuyó la proteinuria: 0,87 g/día, albúmina normal; anti DNA: 1/10. obteniéndose una buena respuesta. El otro caso de buena respuesta, fue en una mujer de 15 años con compromiso renal, clínicamente Nefropatía tipo IV: hematuria, leucocituria, proteinuria 1- 2 g/ 24 horas, C3 bajo, anti DNA +1/10, quien luego del tratamiento presentó: creatinina: 0,55; proteinuria: 0,32 g/día; DCC: 72 mL/ min; hemograma normal; Hb: 12,3; C3, C4: normal.

En el caso de la respuesta intermedia fue un varón de 18 años. c/ Nefropatía lúpica IV: actividad severa de enfermedad con aumento de creatinina, proteinuria y sedimentos urinarios elevados, que luego del tratamiento, presentó proteinuria 1 g/día, sin edemas.

En el estudio de Camous y *et al.* en el cual se hizo seguimiento a 3 pacientes con nefropatía lúpica de grado IV refractaria a tratamiento convencional, que recibieron 4 dosis de rituximab de 375 mg/ mL, se halló remisión completa (definida como disminución de la proteinuria, menos de 0,5 g/ día de proteína, desaparición de la hematuria y *clearance* de creatinina normal, remisión histológica documentada por biopsia de riñón) en todos los pacientes que fue mantenida durante el periodo de seguimiento. En ese estudio los pacientes tratados con rituximab tuvieron disminución de las células B al menos por dos años y con respecto a la dosis de mantenimiento de rituximab, propone al menos una. Finalmente concluye que rituximab es una promisorio

terapia de inducción y de mantenimiento en pacientes con severa nefritis lúpica refractaria a tratamientos convencionales.⁴²

En otro estudio realizado por Nwobi *et al* en 18 niños con nefropatía lúpica con un promedio de edad de 14+/-3 años a los cuales se le administró rituximab de 2 a 4 dosis con 188 mg/m² como dosis inicial y las demás de 375 mg/m², se observó un efecto benéfico en el 90% de ellos. En todos se obtuvo remisión clínica, hubieron 3 pacientes en hemodiálisis, de los 15 pacientes restantes 14 mejoraron todos sus parámetros de la enfermedad; 7 obtuvieron remisión total en su proteinuria y el resto obtuvo significativa mejora en la proteinuria así como en su función renal. Hubo un fallecido por endocarditis infecciosa⁴³

Rituximab en LES con Mielitis transversa

En el presente estudio se encontró un caso de un paciente con LES con mielitis transversa que fue tratado con rituximab; tuvo una mala respuesta a la terapia, probablemente entre otras razones por no administrarse en la etapa aguda de la enfermedad explicó el médico. D. Armstrong⁴⁴ utilizó rituximab como tratamiento de mielitis transversa, reportando un caso con buen resultado, recuperando dramáticamente los signos neurológicos, la fuerza en brazos, piernas así como la capacidad sensitiva.

En Dermatomiositis

En el presente estudio se utilizó rituximab en el tratamiento de la dermatomiositis (Tabla N° 14), en un paciente varón de 63 años de edad, el cual tenía valores elevados de CPK, 366,147 y otros síntomas, luego del tratamiento el paciente presentó respuesta intermedia porque obtuvo mejoras no significativas con el tratamiento.

En un estudio realizado por Chiappetta y *et al*, luego de 4 meses de inicio de tratamiento con rituximab con 6 dosis semanales de 210 mg (100 mg/ m²) y de terapia de mantenimiento de 210 mg cada tres meses en un paciente, se obtuvo una disminución del CPK (U/L) de 15 084 hasta 1413 U/L, el paciente obtuvo importante mejoría clínica, recuperando buena parte de su fuerza muscular.⁴⁵

En otro estudio realizado por Fiorentino y et al, en 8 pacientes adultos con dermatomiositis; tratados con 1g rituximab cada 2 semanas; se obtuvo remisión parcial (definida como disminución en 50% de los niveles de la creatinfosfokinasa, y una mejora del 50% de la fuerza muscular) en la semana 24.⁴⁶ En este estudio, no se encontró mejoría significativa en la enfermedad de la piel, así también el autor manifiesta que no se pueden hacer conclusiones bien definidas por la naturaleza del estudio, por lo que se necesitan hacer estudios controlados con mayor número de pacientes.

En general, se ha visto que la respuesta ha sido buena con los tres medicamentos biológicos: infliximab, etanercept y rituximab; al tratar de comparar los resultados obtenidos con éstos regímenes terapéuticos en una misma enfermedad, no se pueden hacer debido al reducido número de pacientes. (Tabla N° 14)

Suspensión del tratamiento y cambios de terapia

Durante la presente investigación se encontró que el 9 % (3 pacientes) de los casos en estudio suspendieron el tratamiento con alguno de los medicamentos biológicos. Las causas fueron: el 3% (1) fue por RAMs transfusionales, el otro 3% (1) por ineficacia a la droga, correspondiendo ambos casos a la terapia con infliximab. El 3% (1) restante fue por fallecimiento (Tabla N° 15). Cabe destacar que en la muestra de estudio un paciente había sido tratado antes del periodo de estudio con infliximab y se le cambió de terapia a etanercept (este ultimo tratamiento comprendido dentro del periodo de estudio) también por causa de RAM transfusional. La suspensión del tratamiento se ha reportado ampliamente en otros estudios como en el informe BIOBADASER del 2006 ⁴⁷ (Registro español sobre acontecimientos adversos sobre terapias biológicas en enfermedades reumáticas, tras 6 años de seguimiento), en donde se produjo la suspensión del tratamiento en el 28% (2351), de las ocasiones; debido a algún acontecimiento adverso (41%, 960 acontecimientos), a la ineffectividad del tratamiento (40%, 942 acontecimientos) y por decisión propia del paciente entre otras causas (19%). Asimismo el mayor cambio de terapia fue también de infliximab hacia otro medicamento biológico.

Respecto a las Reacciones adversas producidas por el uso de estos medicamentos biológicos, se han reportado: *RAMs transfusionales, infecciones a posteriori a la terapia y otros trastornos.*

En cuanto a las *Reacciones adversas medicamentosas producidas al momento de la infusión (RAMs transfusionales)* en el presente estudio de acuerdo a los datos registrados en las historias clínicas se han reportado en el 17% de los tratamientos (6) (Gráfico N° 11). De acuerdo a la gravedad de las RAMs, según el Algoritmo de decisión para la evaluación de una reacción adversa, ⁴⁸ el 66 % (4 casos) fueron “no serias”, el 17% fueron “serias” (1 caso) y el 17% (1 caso) “graves” (Tabla N° 16). Las RAMs “no serias” no necesitaron tratamientos ni suspensión de la infusión; las RAMs “serias” requirieron tratamiento con antihistamínicos y corticoides, además de suspender la infusión por un momento, para luego continuar la infusión; en cambio las RAMs “graves” pusieron en riesgo al paciente por lo que se le suspendió la infusión y posteriormente se decidió un cambio de terapia (Tabla N° 15). Cabe destacar que no se encontraron estas reacciones con el uso de etanercept, si en cambio con infliximab y rituximab. Estas RAMs transfusionales han sido reportadas también en el informe BIOBADASER, donde el 20% (500) de los acontecimientos adversos fueron por estas RAMs; así mismo se han reportado en otras bibliografías.^{1, 49, 50}

Con respecto a las Infecciones producidos posteriori a la terapia con estos medicamentos biológicos, en el 46% de los tratamientos se reportaron estas infecciones (Gráfico N° 12), siendo la infección de las vías respiratorias altas la más frecuente dentro de todas las reportadas (50% de los casos) (Tabla N° 18). Cabe destacar que una de las pacientes que recibía infliximab antes de tratarse con etanercept (este último tratamiento incluido en el periodo de estudio, ene 2006- jun 2007) presentó infección urinaria, conjuntivitis y anorexia por infliximab; infecciones no contabilizadas para el presente estudio. Ninguno de los pacientes presentó infecciones graves como la tuberculosis reportada en la literatura por el uso de anti TNF principalmente con etanercept e infliximab, así como tampoco se presentaron otras infecciones intracelulares no frecuentes como la Coccidioidomicosis, Listeriosis, reportadas con el uso de Infliximab.⁴⁹ En el informe BIOBADASER, las infecciones representaron el 36% de todas las reacciones adversas presentadas.⁴⁷

En cuanto a otros trastornos o malignidades producidos posteriori a la terapia, se reportó un caso de problema hematológico, neutropenia (Tabla N° 18). En los datos obtenidos en el periodo de estudio que abarcó 18 meses (enero 2006 y junio 2007) no se encontró el desarrollo de otros trastornos tales como eventos cardiovasculares, dermatológicos, endocrinos/ metabólicos, gastrointestinales, hepáticos, neurológicos, inmunológicos, musculoesqueléticos, oftálmicos, renales, vasculitis, neoplasias o desmielinización que se reportan en la literatura por el uso de anti TNF.^{1, 47, 49} como en el informe BIOBADASER donde los trastornos cutáneos representaron el 10% y los cardiovasculares el 7% de todas las reacciones adversas presentadas.⁴⁷

Interacciones medicamentosas potenciales

En la tabla N° 19 se observa las interacciones medicamentosas potenciales que se podrían desarrollar entre los medicamentos biológicos y los medicamentos que utilizaban los pacientes como terapia concomitante. Así en caso de infliximab y su uso con inmunosupresores podría predisponer a infecciones; los pacientes podrían desarrollar linfomas cuando están siendo tratados con inmunosupresores, el impacto del tratamiento concomitante con infliximab es desconocido⁸. También se ha visto que la terapia combinada de infliximab y metotrexato es capaz de detener o prevenir la destrucción articular, responsable a largo plazo de la incapacidad^{8, 49}. Mientras que el uso concomitante de etanercept, con sulfasalazina podría producir neutropenia⁸.

Rituximab podría causar hipotensión si se usa conjuntamente con los agentes antihipertensivos, por lo que debería considerarse suspender el uso de estos agentes 12 horas antes de la administración de rituximab.⁸

Según los resultados en el presente estudio (Tabla N° 19) la mayoría de los casos interacciones medicamentosas potenciales se dan con metotrexato. Su uso concomitante ha mostrado buenos resultados en caso de infliximab y rituximab con metotrexato^{8, 51} por lo que se utilizan en conjunto. En general faltan estudios que demuestren las interacciones de los medicamentos biológicos con otros agentes.

4.4 DEL ESTUDIO DE LOS HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN MÉDICA

En relación al diagnóstico – tratamiento, el 17% de los tratamientos corresponden a la denominada relación nula (Gráfico N° 13). Si bien estas indicaciones no están aprobadas para el uso de estos medicamentos, existen estudios que demuestran la eficacia y la utilización de estos medicamentos para estas indicaciones.^{42, 43, 44, 45, 46} La mayoría de estos estudios se encuentran reportados en la literatura científica como reportes de casos o estudios abiertos. Basada en esta información y teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad, refractaria a otras terapias y el estado crítico de los pacientes; la utilización de los medicamentos biológicos en estas enfermedades aún no aprobadas resultó prometedora, obteniendo buena respuesta en algunos casos. Actualmente la utilización de los medicamentos biológicos en el servicio de reumatología se realiza con la firma de un consentimiento informado (Anexo N° 8, 9, 10) por parte del paciente en donde se le informa de los posibles riesgos que pueden presentarse con esta terapia, cabe destacar que la utilización de estos medicamentos se justifica y se decide en una junta médica y es ratificado por un Comité Farmacológico del hospital quien aprueba la compra de estos medicamentos por no encontrarse dentro del Petitorio de EsSalud.

Con respecto al esquema de tratamiento, la dosificación y el *intervalo de dosificación*

Se analizó en todas las indicaciones para las cuales se prescribieron los medicamentos biológicos tratados en este estudio. Encontrándose que *las dosis* utilizadas de infliximab, etanercept y rituximab correspondieron con la dosis aprobada por la FDA, acorde con la USPDI 2007.

Para el análisis de los *intervalos de dosificación* se consideró como el 100% a los 29 tratamientos que forman parte de la relación total en la evaluación diagnóstico – tratamiento. Se encontró una relación nula (45%) correspondiente a la utilización de infliximab (Tabla N° 21). Se encontró que en las indicaciones en las cuales se utiliza infliximab: artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriática se cumplió con el intervalo de dosificación en las semanas 0, 2 y 6 de la administración de este medicamento comunes en los esquemas de estas 3 enfermedades (Anexo N° 3), las posteriores administraciones de este medicamento no mantienen una relación o mejor

dicho no cumplieron con el intervalo de dosificación aprobado para el tratamiento de estas enfermedades correspondiendo por eso a la relación nula.

Entre las posibles causas de no cumplimiento tenemos: la disponibilidad del medicamento, este es un punto importante debido a que estos medicamentos requieren un trámite para su adquisición dentro del hospital, lo cual retrasa su llegada a farmacia si se requiere continuar con el tratamiento; el incumplimiento de la terapia por parte del paciente el cual no llega al hospital los días que le corresponde su administración; la presentación de contraindicaciones para la utilización de estos medicamentos, y otra posible causa puede ser que los médicos no cumplen con los intervalos de dosificación establecidos. Esto parece ser lo que ocurre en el tratamiento de espondilitis anquilosante con infliximab, en donde los médicos del servicio administran solo las tres primeras dosis (en las semanas 0, 2 y 6) del esquema de tratamiento (Anexo N° 3), las demás dosis que se deberían administrar luego cada 6 semanas no se administran; a pesar de esto, la respuesta al tratamiento encontrada en este estudio (de 7 pacientes tratados, 5 tuvieron buena respuesta, hubo 1 respuesta intermedia y 1 caso de mala respuesta. Tabla N° 11) sugieren buenos resultados utilizando este reducido esquema. La utilización de este esquema reducido es debido a los altos costos que demanda esta terapia y a los buenos resultados obtenidos, así lo demuestra el estudio de Montero y et al,⁵² en este mismo servicio de Reumatología del HNERM donde el 71,4% de los pacientes alcanzara una respuesta ASAS 20 (mejoría del 20% de todos los signos y síntomas de la enfermedad), manteniéndose ésta durante una mediana de 11,4 meses (55 semanas), en donde el 43% de pacientes recayó en un tiempo promedio de 26,6 semanas posterior a la última administración de infliximab, así mismo esos resultados fueron comparados con otros estudios obteniéndose tiempos prolongados con respuesta clínica favorable antes de la recaída en algunos casos.

Estas causas entre otras, deberían ser cuidadosamente analizadas para tomar medidas pertinentes y mejorar el uso racional de estos medicamentos ya que tal vez podría influir en la respuesta a la terapia lo cual no es posible relacionar en este tipo de estudio.

Por otro lado se encontró una relación total de cumplimiento de los intervalos de dosificación dado por la utilización de rituximab, esto puede ser debido al esquema de

tratamiento de este medicamento el cual solo requiere de la administración de dos dosis, permitiendo así el mejor cumplimiento de las fechas de su administración.

En un importante 31% de los tratamientos, que corresponde a la relación no definida, no se pudo evaluar el cumplimiento de los intervalos de dosificación, debido a que las fechas de administración de los medicamentos no fueron registradas en las historias clínicas, correspondiendo todos los tratamientos al empleo de etanercept. La administración de etanercept no necesita hospitalización, el paciente debe llegar para su administración en el servicio los días que le corresponde, allí el médico le administra el medicamento por vía subcutánea. Etanercept se debe administrar en dosis semanales de 50 mg repartida ésta en 2 dosis de 25 mg cada una durante la semana, o en un solo día (2 ampollas de 25 mg) (Anexo N° 3). Se podría asumir que todos los pacientes recibieron las dosis correspondientes hasta agotar el medicamento que tenían asignado para su tratamiento el cual estaba separado por su nombre en farmacia.

VI. CONCLUSIONES

1. Existe un aumento significativo del consumo de los medicamentos biológicos en el año 2007 con respecto al 2006 en el servicio de reumatología. El número de pacientes que recibieron estos medicamentos, se duplicaron en la mayoría de enfermedades tratadas en el año 2007. El número de unidades de consumo utilizadas de rituximab aumentó 5 veces; el N° de DDD de etanercept se incrementó de 189,28 a 1050 en el 2007 en cambio la DDD/ 100 camas-día de infliximab disminuyó (de 0,00464 hasta 0,00385). Así mismo el costo promedio por paciente por el uso de infliximab en todas las enfermedades tratadas en el período de estudio fue mayor con respecto a los demás biológicos (26 mil soles vs. 17 mil soles de rituximab en AR; 32 mil vs. 25 mil soles de etanercept en EA y 52 mil soles vs. 25 mil soles de etanercept en APs).
2. La respuesta a los 3 medicamentos biológicos infliximab, etanercept y rituximab en general ha sido buena en el 78% de los casos tratados, el 11 % ha tenido una respuesta intermedia y el 11% ha tenido mala respuesta a la terapia. En dos casos se produjo la suspensión del tratamiento y se produjo el cambio de terapia de infliximab hacia otro medicamento biológico debido a la falta de eficacia en un caso y a la gravedad de la RAM producida en el otro. Entre las RAMs producidas, las reacciones adversas transfusionales se desarrolló en el 17% de los pacientes, siendo la mayoría de ellas no serias. En cuanto a las infecciones y otros trastornos producidos, se presentaron en el 46% de los pacientes y tampoco fueron de gravedad siendo la infección respiratoria la que más se presentó. La potencial interacción medicamentosa beneficiosa esta dada por el uso concomitante con metotrexate.
3. Existe una relación total entre el diagnóstico y el tratamiento recibido en el 83% de los tratamientos según la bibliografía de referencia; los demás tratamientos con los medicamentos biológicos se hicieron para indicaciones aún no aprobadas o en estudio. Existe también una relación total de cumplimiento de los intervalos de dosificación en el 24% de los tratamientos con los medicamentos biológicos dentro de las indicaciones aprobadas para su uso.

VII. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios específicos para comparar la efectividad y los beneficios de costo – efectividad entre estos medicamentos biológicos en especial del tratamiento con infliximab que se ha encontrado es más costoso además de presentar mayores RAMs, así como evaluar la posible utilización de etanercept como primera terapia anti TNF- α .
- Implementación de la atención farmacéutica en los pacientes que reciben medicamentos biológicos, para mejorar el cumplimiento de los intervalos de dosificación, en especial en las dosis de mantenimiento en donde se aprecia mayor incumplimiento en los intervalos de dosificación establecidos. No olvidar registrar los datos sobre las fechas de administración de etanercept, así como también de datos importantes como son los parámetros de medida de la evolución de las enfermedades reumáticas, resultados de exámenes físicos y de laboratorio de los pacientes, importantes para la realización de posteriores investigaciones.
- Mejorar los procesos de adquisición de estos medicamentos reduciendo el tiempo que demora los trámites desde su aprobación de uso hasta su ingreso al almacén y administración del paciente.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramos F, Orozco J. Terapia Biológica en las Enfermedades Reumáticas 1ª ED. Masson Doyma. México. 2006.pags. 2-30, 101-109, 203-225.
2. FDA Approves Cimzia to Treat Crohn's. FDA News. For immediate release april 22, 2008. Disease <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2008/new01821.html>
3. Dornera T, Gerd R. New approaches of B-cell-directed therapy: beyond rituximab. Current Opinion in Rheumatology 2008, 20:263–268.
4. Savage C, St. Clair W. New Therapeutics in Rheumatoid Arthritis. Rheumatic Disease Clinical of North America 2006; 32: 57–74.
5. Valle-Oñate R, Jáuregui E, Otero W, Vélez P, Salas J, Uribe O. Recomendaciones del Comité de Expertos de la Asociación Colombiana de Reumatología para el empleo de terapia biológica en las Espondiloartropatías. Revista Colombiana de Reumatología 2005; 12(2):95-106.
6. Mendoza M, Vera M. Infliximab y Etanercept hoy. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud .2003; 27 (6).
http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol27_6infliximab.pdf
7. Dr. Jacques Sany, Servicio de Inmuno-Reumatología, Hospital Lapeyronie, Montpellier, Francia. Antagonistas TNF alfa en Artritis Reumatoídea (Parte I). Medwave. Año V No. 9 Octubre 2005.
8. Thomson Micromedex, USPDI 2007.p 2547- 2551, p.1329- 1333, p. 1662-1667.
9. Chair of the Guideline Working Group: Dr. Andrew Keat. BSR Guideline for Prescribing TNF Blockers in adults with Ankylosing Spondylitis. BSR. The British Society for Rheumatology 2004.
10. Libro Harrison. Principios de Medicina Interna 16ª edición. Editorial Mc Graw Hill Interamericana. Mexico 2006. pags 2158-2159, 2166-2169, 2193-2195, 2199,2200.

- 11.** Guideliness of care for the management of psoriasisic and psoriatic arthritis.
J Am Acad Dermatology 2008; 58: 826 – 850.
- 12.** Tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes que no responden a los tratamientos biológicos actuales con anti- TNF- α . OFFARM. Volumen 26 - Número 05. Rituximab.
www.doymafarma.com/doyma/ctl_servlet?_p=doyma...
- 13.** Der Wirkmechanismus von Rituximab. Autor: Priv. Doz. Dr. med. H.E. Langer.
Stand: 21.11.2006. www.rheuma-online.de/.../wirkmechanismus.html.
- 14.** Dr. Jacques Sany. Nuevas Estrategias Terapéuticas en Artritis Reumatoídea. Servicio de Inmuno-Reumatología, Hospital Lapeyronie, Montpellier, Francia. Medwave. Año V No. 8 Septiembre 2005.
- 15.** FJ Puigventós, J Ginés, R Ramos, M Cárdenas, EJ Alegre. Curso-Taller de Evaluación de Medicamentos-Metodología Génesis - SEFH. RITUXIMAB en artritis reumatoide. Informe para el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 2006.
- 16.** Petros P. Sfikakisa, John N. Boletisb and George C. Tsokosc. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. 2005 Lippincott Williams & Wilkins.1040-8711.
- 17.** VADEMECUM. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/r021.htm>
- 18.** JR Laporte y G. Tognoni. Principios de epidemiología del medicamento. 2ª edición. Masson - Salvat. Págs. 67 -87. <http://www.icf.uab.es/pem/cap4.asp>
- 19.** Páez D, Villanueva M. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico tratados con Ciclofosfamida endovenoso en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (tesis para opta al título profesional de Químico Farmacéutico). LIMA: UNMSM; 2005

20. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. Glinda s. cooper, mary Anne dooley, edward l. treadwell, e. william st. clair, christine g. parks, and gary s. gilkeson. **Arthritis & Rheumatism. Vol 41, Uo 10, October 1998, pp 1714-1724.**

21. Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th Ed 2001 (2-Volume Set) By Shaun Ruddy, Edward D. Harris, Clement B. Sledge, John S. Sergent and Ralph C. Budd By W.B. SAUNDERS COMPANY

22. Rubio-Terrés C, Ordovás Baines JP, Pla Poblador, Martínez Nieto C, Sánchez Garre MJ, Rosado Souvirón MA. Utilización y coste de los modificadores biológicos de la artritis reumatoide en España (estudio PRAXIS). **Farmacia Hospitalaria 2007; 31 (2): 78-92.**

23. Artritis reumatoide: redefinición basada en la efectividad de los nuevos tratamientos. Datos recientes de la enfermedad en el Hospital Militar Central de Bogotá. John Londoño, Rafael Valle. **Cuadernos de Medicina en Investigación y Salud, Vol 1, No 2 (2007)**

24 F C Breedveld, P Emery, E Keystone, K Patel, D E Furst, J R Kalden, E W St Clair, M Weisman, J Smolen, P E Lipsky and R N Maini. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis 2004;63;149-155**

25. Consenso de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología. Agentes Biológicos en el tratamiento de la Artritis Reumatoide.2001.

26. WHO Collaborating centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2008. <http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/index.php>.

27. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. España. Mulero M, Vera Mendoza. Vol 27 N° 6 2003.

28. Weycker D, Yu EB, Woolley JM, Oster G. Retrospective study of the costs of care during the first year of therapy with etanercept or infliximab among patients aged > or =65 years with rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* **2005 May;27 (5):646-56**

29. W Kievit, E M Adang, J Fransen, H Kuper, M A F J van de Laar, T L Jansen, C M A De Gendt, D-J R A M De Rooij, H L M Brus, P C M Van Oijen, P C L M Van Riel. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor an agent in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis* **2008; 67: 1229–1234.**

30. Infliximab, etanercept and adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis: cost-effectiveness evidence and NICE guidance. *Rheumatology* **2008; 47:119–120**

31. J S Smolen, E C Keystone, P Emery, F C Breedveld, N Betteridge, G R Burmester, et al. Consensus Statement on the use of rituximab in patients with Rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* **2007; 66; 143 – 150.**

32. E. R. Soriano, C. Galarza-Maldonado, M. H. Cardiel, B. A. Pons-Estel, L. Massardo, C. V. Caballero-Urbe, A. F. Achurra-Castillo, et al. on behalf of GLADAR (Grupo Latino Americano de Estudio de Artritis Reumatoide). Guidelines Use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: the Latin American context. *Rheumatology* **2008; 47:1097–1099.**

33. D. McGonagle, A. L. Tan, J. Madden, L. Taylor, and P. Emery. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **2008 47: 865-867.**

34. C. Delaunay, V. Farrenq , A. Marini-Portugal , JD Cohen , X. Chevalier, P. Claudepierre. Infliximab to Etanercept Switch in Patients with Spondyloarthropathies and Psoriatic Arthritis: Preliminary Data. *The Journal of Rheumatology* **2005; 32(11):2183-5**

35. F. Conti, F. Ceccarelli, E. Marocchi, L. Magrini, F. Romana Spinelli, A Spadaro, R Scrivo, G Valesin. Switching tumour necrosis factor a antagonists in patients with

ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period.

Annals of the Rheumatic Diseases 2007;66:1393-1397

36. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW, Giannini EH; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism. 2008;58(5):1496-1504**

37. Lahdenne P, Vähäsalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. **Annals of the Rheumatic Diseases. 2003;62(3):245-247**

38. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: results of an open-label prospective study. **Arthritis Rheum. 2005 52(2):548–553**

39. Lorence A. Guttermana, Bruce Klosterb and Han-Mou Tsaic. Rituximab Therapy for Refractory Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood Cells, Molecules and Diseases* . 2002; 28 (3): 385-391

40. Fa Fakhouri, Jean-Paul Vernant, Agnès Veyradier, Martine Wolf, Gilles Kaplanski, Raynald Binaut, et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases.

Blood, 15 September 2005, Vol. 106, No. 6, pp. 1932-1937.

41. N Limal, P Cacoub, D Sène, I Guichard and J-C Piette Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, AP-HP, Service de Médecine Interne, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Rituximab for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus. **Lupus (2008) 17, 69–71.**

42. Laurent Camous, MD,¹ Catherine Melander, MD,¹ Marion Vallet, MD,¹ Tarek Squalli, MD,¹. Bertrand Knebelmann, MD, PhD,^{1,2} Laure-Hélène Noël, MD,² and Fadi

Fakhouri, MD^{1,2} Complete Remission of Lupus Nephritis With Rituximab and Steroids for Induction and Rituximab Alone for Maintenance Therapy. **American Journal of Kidney Disease** 2008; 52(2):346-352.

43. Obioma Nwobi & Carolyn L. Abitbol & Jayanthi Chandar & Wacharee Seeherunvong & Gastón Zilleruelo Rituximab therapy for juvenile-onset systemic lupus erythematosus. **Pediatric Nephrology** (2008) 23:413–419.

44. D. J. Armstrong Æ M. T. McCarron Æ G. D. Wright. SLE-associated transverse myelitis successfully treated with Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). **Rheumatology International** (2006) 26: 771–772

45. Nicole Chiappetta, DO, James Steier, MD, and Barry Gruber, MD. Rituximab in the Treatment of Refractory DERMATOMIOSITIS. **JCR: Journal of Clinical Rheumatology • Volume 11, Number 5, October 2005**

46. Lorinda Chung, MD; Mark C. Genovese, MD; David F. Fiorentino, MD, PhD. A Pilot Trial of Rituximab in the Treatment of Patients With DERMATOMIOSITIS. **ARCH DERMATOL/VOL 143, JUNE 2007**

47. Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (BIOBADASER): informe de la situación, 26 de enero de 2006. Miguel Ángel Descalzo, Comité Científico de BIOBADASER* y Grupo de Estudio BIOBADASER* **Reumatología Clínica. 2007; 3(1):4-20**

48. Algoritmo de Decisión para la evaluación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos (RDN°813-200-DG-DIGEMID)

49. **DRUGDEX Evaluation. INFLIXIMAB, RITUXIMAB y ETANERCEPT**

50. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis. **Rheumatology** 2005; 44 (2):1-9

51. ATTRACT Study Group. Lancet 1999; 354: 1932-9

52. Infliximab en pacientes con espondilitis anquilosante activa: Experiencia en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en pacientes con espondilitis anquilosante activa. Manuel Montero, Augusto García-Poma, Cecilia Chung, José Chávez, María I. Segami. **Anales de la Facultad de Medicina UNMSM 2007; 68(2) 175 ISSN 1025 – 5583 Págs. 175 – 180.**

53. PRODUCT INFORMATION ENBREL® Etanercept (rch)

IX. ANEXOS

ANEXO N° 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

I. INFORMACIÓN GENERAL

Nombre del paciente	
Sexo	
Edad	
Diagnóstico	
Tiempo de Dx.	

II. ESQUEMA DE TRATAMIENTO CON LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Medicamento	ETANERCEPT		INFLIXIMAB		RITUXIMAB	
Vía de adm.						
N° de Infusión	Dosis	Fecha	Dosis	Fecha	Dosis	Fecha
1 ^a						
2 ^a						
3 ^a						
4 ^a						
5 ^a						
6 ^a						
7 ^a						
8 ^a						
9 ^a						
<i>N° d frascos utilizados</i>						
Costo x unidad						
COSTO TOTAL						
Terapia concomitante						

III. RESULTADO DE LA TERAPIA:.....

<i>Enfermedad</i>	<i>Parámetro</i>	<i>Inicio</i>	<i>IF N°1</i>	<i>IF N°2</i>	<i>IF N°3</i>	<i>IF N°4</i>	<i>IF N°5</i>	<i>IF N°6</i>	<i>IF N°7</i>	<i>IF N°8</i>	<i>IF N°9</i>
AR, EA, APs, ARJ	<i>NAT NAD EVA AGP AGM HAQ PCR VSG DAS 28</i>										
EA	<i>BASDAI BASFI BASMI</i>										
APs	<i>PASI</i>										
LES	<i>SLEDAI Mex- Sledai</i>										
	<i>Otros</i>										

IF: Infusión; NAT, NAD, EVA, AGP, AGM, HAQ, PCR, VSG, DAS 28 (Variables de estudio. Pág. N° 33)

IV. REACCIONES ADVERSAS

Reacción adversa	N° de infusión

V. INFECCIONES U OTROS PROBLEMAS RELACIONADOS A LA TERAPIA

Servicio	Causa	Fecha

V. SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

Sí:

No:

Motivo:

VI. CAMBIO DE TERAPIA (ver esquema de tratamiento arriba)

De:

A:

ANEXO N°2

CLASIFICACIÓN ATCC/ DDD DE INFLIXIMAB, ETANERCEPT Y RITUXIMAB

L. AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES				
L01 AGENTES ANTINEOPLÁSICOS				
L01X OTROS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS				
L01XC ANTICUERPOS MONOCLONALES				
	CÓDIGO ATCC	DDD	Unidad	Vía de Adm.
<u>Rituximab</u>*	L01XC 02	---	---	---

* Su DDD no ha sido asignada.

II AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES				
L04 INMUNOSUPRESORES				
L04A INMUNOSUPRESORES				
L04AB Inhibidores del Factor de necrosis tumoral alfa				
	CÓDIGO ATCC	DDD	Unidad	Vía de Adm.
<u>Etanercept</u>	L04AB 01	7	mg	P
<u>Infliximab</u>	L04AB 02	3.75	mg	P

Fuente: WHO ATC/DDD Index 2008

ANEXO N° 3

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB Y ETANERCEPT

ENFERMEDADES	INFLIXIMAB	ETANERCEPT
Artritis Reumatoide	Dosis: 3 mg/kg de peso corporal, en infusión por 2 horas. En las semanas 0, 2 y 6 y luego cada 8 semanas.	Vía: SC. Dosis: 50 mg semanales, dados como 25 mg en dos sitios de inyección separados. Administrados el mismo día o separados por 3 ó 4 días.
Espondilitis Anquilosante	Dosis: 5 mg/kg/ peso. En las semanas 0, 2 y 6, luego cada 6 semanas.	Vía: SC. Dosis: 50 mg semanales, dados como 25 mg en dos sitios de inyección separados. Administrados el mismo día o separados por 3 ó 4 días.
Artritis Psoriásica	Dosis: 5 mg/kg/peso en infusión por 2 horas. En las semanas 0, 2 y 6 y luego cada 8 semanas.	Vía: SC. Dosis: 50 mg semanales, dados como 25 mg en dos sitios de inyección separados. Administrados el mismo día o separados por 3 ó 4 días.
Artritis Reumatoide Juvenil	-----	Niños de 4- 17 años: A) Peso 31- 62 kg: 0,8 mg/kg. peso semanal o repartido en 2 dosis de 0,4 mg a la semana. B) Peso <31 kg.:0,8 mg/kg una vez x semanal

ANEXO N° 4

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS POTENCIALES

INFLIXIMAB

MEDICAMENTOS	INTERACCIÓN
ANAKINRA	No está recomendado el uso concomitante. Se han reportado infecciones serias y otras similares toxicidades.
TERAPIA INMUNOSUPRESORA	El uso concomitante en la enfermedad de Crohn o en artritis reumatoide podría predisponerlos a infecciones.
VACUNAS VIVAS	Su uso concomitante no está recomendado. No hay información disponible de la respuesta a la vacuna o de transmisión de infecciones por la vacuna en pacientes que reciben terapia anti TNF

Fuente USPDI 2007

RITUXIMAB

MEDICAMENTO	INTERACCIÓN
ANTIHIPERTENSIVOS	El mantenimiento de medicamentos antihipertensivos por 12 horas antes de la administración de rituximab debe ser considerado porque rituximab podría causar hipotensión.
QUIMIOTERAPIA	Se han reportado reactivación del virus de la hepatitis B con hepatitis fulminante, falla hepática y muerte con el uso concomitante.
VACUNAS DE VIRUS VIVOS O VACUNAS DE VIRUS MUERTOS	Rituximab podría inhibir la generación de una respuesta humoral a cualquier vacuna.

Fuente: USPDI 2007

ETANERCEPT

MEDICAMENTOS	INTERACCIÓN
METOTREXATO	Su uso concomitante podría estar recomendado en artritis reumatoide. En estudios clínicos de seguridad y eficacia metotrexato no afecta la farmacocinética de etanercept. La influencia de etanercept en la farmacocinética de metotrexato no ha sido investigada.
ANAKINRA	Su uso concomitante no está recomendado. Podría conducir a una incidencia más alta de reacciones serias y/o neutropenia.
CICLOFOSFAMIDA	El uso concomitante no está recomendado y ha sido asociado con una alta incidencia de malignidades sólidas no cutáneas.
AGENTES INMUNOSUPRESORES	Su uso no está recomendado en pacientes con granulomatosis de Wegener.
VACUNAS VIVAS	Su uso concomitante no está recomendado. No hay información disponible de la respuesta a la vacuna o de transmisión de infecciones por la vacuna en pacientes que reciben terapia anti TNF.
SULFASALAZINA	El uso concomitante podría contribuir a disminuir el promedio de conteo de neutrófilos.

Fuente: PRODUCT INFORMATION ENBREL® Etanercept (rch)
USPDI 2007

ANEXO N° 5

FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FARME)

FÁRMACO	NOMBRES COMERCIALES MAS COMUNES
ABATACEPT^a	ORENCIA®, viales liofilizados de 250 mg para reconstituir
ADALIMUMAB^a	HUMIRA®, jeringas precargadas de 40 mg
ANAKINRA^a	KINERET®, jeringas precargadas de 100 mg
AZATIOPRINA^b	IMUREL® comp. recub. 50 mg IMUREL® Vial liof. 50 mg
CICLOFOSFAMIDA^b	GENOXAL® Amp. IV 1000 mg GENOXAL® Amp. IV 200 mg GENOXAL® Grag. 50 mg
CLOROQUINA^c	RESOCHIN® Comp. 250 mg
CICLOSPORINA^c	SANDIMMUN NEORAL® 100 mg SANDIMMUN NEORAL® 50 mg SANDIMMUN NEORAL® 25 mg SANDIMMUN NEORAL® Sol. oral 100mg/ml
D-PENICILAMINA^d	CUPRIPEN® Caps .250 mg CUPRIPEN® Caps .125 mg CUPRIPEN® Comp.50 mg SUFORTANON® Comp. 250 mg
ETANERCEPT^a	ENBREL® Viales de 25 mg ENBREL® Viales de 25 mg
HIDROXICLOROQUINA^c	DOLQUINE® Comp. 200 mg.0
INFLIXIMAB^a	REMICADE® Vial liof. 100 mg
LEFLUNOMIDA^c	ARAVA® Comp.100 mg ARAVA® Comp.20 mg ARAVA® Comp.10 mg
METOTREXATO^c	METOTREXATO ALMIRALL® Sol. iny. Vial 50 mg, A.D.1.000 mg, 5.000 mg, y 500 mg METOTREXATO LEDERLE® Comp. 2,5 mg; Sol. iny. 25 mg/ml (2, 20, 40 y 200 ml); Vial liof 50 y 500 mg METOTREXATO WASSERMANN® Sol. iny. 25 mg/ml (2 y 20 ml) EMTHEXATE® Vial 50 y 500mg/2ml
ORO ORAL^d	RIDAURA® Comp. 3 mg CRISINOR® Comp. 3 mg
ORO INYECTABLE^c	MIOCRIN® Sol. Iny. IM 10 mg MIOCRIN® Sol. Iny. IM 25 mg MIOCRIN® Sol. Iny. IM 50 mg
RITUXIMAB^a	MABTHERA® viales de un solo uso de 100 y 500 mg
SULFASALAZINA^c	SALAZOPYRINA® Comp. 500 mg

a= Agentes biológicos; b= Agentes químicos de uso ocasional ; c=Agentes químicos de uso frecuente; d= Agentes químicos de uso muy infrecuente.

Fuente: Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide 2007. Sociedad Española de Reumatología.

ANEXO N° 6

LISTA DE CÓDIGOS CIE-10:

CAPÍTULO	CÓDIGOS	TÍTULO
I	A00-B99	Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias
II	C00-D48	Neoplasias
III	D50-D89	Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad
IV	E00-E90	Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas
V	F00-F99	Trastornos mentales y del comportamiento
VI	G00-G99	Enfermedades del sistema nervioso
VII	H00-H59	Enfermedades del ojo y sus anejos
VIII	H60-H95	Enfermedades del oído y de la apófisis mastoides
IX	I00-I99	Enfermedades del sistema circulatorio
X	J00-J99	Enfermedades del sistema respiratorio
XI	K00-K93	Enfermedades del aparato digestivo
XII	L00-L99	Enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo
XIII	M00-M99	Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo
XIV	N00-N99	Enfermedades del aparato genitourinario
XV	O00-O99	Embarazo, parto y puerperio
XVI	P00-P96	Ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal
XVII	Q00-Q99	Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas
XVIII	R00-R99	Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte
XIX	S00-T98	Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa
XX	V01-Y98	Causas extremas de morbilidad y de mortalidad
XXI	Z00-Z99	Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud
XXII	U00-U99	Códigos para situaciones especiales

ANEXO N° 7

Ubicación de las Enfermedades Reumáticas tratadas con Medicamentos Biológicos en el CIE 10 (M00-M99. Enfermedades del Sistema Osteomuscular y del Tejido Conectivo)

1 Artropatías (M00-M25)

Poliartropatías inflamatorias (M05-M14)

(M05) Artritis reumatoide seropositiva.

(M05.0) Síndrome de Felty: artritis reumatoide con esplenomegalia y leucopenia.

(M05.1) Enfermedad pulmonar reumatoide (J99.0).

(M05.2) Vasculitis reumatoide.

(M05.3) Artritis reumatoide con afectación de otros órganos y sistemas:

(M05.8) Otras artritis reumatoides seropositivas

(M05.9) Artritis reumatoide seropositiva, sin especificar.

(M07) Artropatías psoriásicas y enteropáticas.

(M07.0) Artropatía psoriásica interfalángica (L40.5).

(M07.1) Artritis mutilans (L40.5).

(M07.2) Espondilitis psoriásica (L40.5).

(M07.3) Otras artropatías psoriásicas (L40.5).

(M07.4) Artropatía en enfermedad de Crohn (K50.-).

(M07.5) Artropatía en colitis ulcerosa (K51.-).

(M07.6) Otras artropatías enteropáticas.

(M08) Artritis juvenil.

(M08.0) Artritis reumatoide juvenil (con o sin factor reumatoide).

(M08.1) Espondilitis anquilosante juvenil.

(M08.2) Artritis juvenil con afectación sistémica: [[enfermedad de Still, sin especificar].

(Excluye enfermedad de Still de aparición en el adulto (M06.1).)

(M08.3) Poliartritis juvenil crónica (seronegativa).

(M08.4) Artritis juvenil pauciarticular.

(M08.8) Otras artritis juveniles.

(M08.9) Artritis juvenil, sin especificar.

2 Trastornos sistémicos del tejido conectivo (M30-M36)

(M32) Lupus eritematoso sistémico.

(M32.0) Lupus eritematoso sistémico inducido por drogas

(M32.1) Lupus eritematoso sistémico con implicación de órganos o sistemas

(M32.8) Otras formas de lupus eritematoso sistémico

(M32.9) Lupus eritematoso sistémico sin especificar

(M33) Dermatopolimiositis.

(M33.0) Dermatomiositis juvenil

(M33.1) Otras dermatomiositis

(M33.2) Polimiositis

3 Dorsopatías (M40-M54)

Espondiloartropatías (M45-M49)

(M45) Espondilitis anquilosante.

(M46) Otras espondilopatías inflamatorias.

(M47) Espondilolisis.

(M48) Otras espondiloartropatías.

(M49) Espondiloartropatías en enfermedades clasificadas en otra par

ANEXO N° 8

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB.

Antecedentes: Infliximab es un tratamiento que está aprobado para ser usado en pacientes con Espondilitis Anquilosante Activa a pesar del tratamiento con fármacos remisivos en dosis y tiempo apropiado.

Procedimientos: Al inicio se le hará una radiografía de tórax, manos y análisis de sangre y orina. A lo largo del tratamiento su salud será vigilada por los médicos del servicio de Reumatología durante las consultas y se repetirán exámenes de laboratorio. Se harán evaluaciones mensuales, sin embargo cada 3 meses se realizará una evaluación integral para ver si INFLIXIMAB ha tenido el efecto deseado y se debe continuar su administración o suspenderla.

Una vez que usted haya aceptado recibir este tratamiento, usted recibirá la 1ra. Dosis es considerada como semana 0; luego recibe a la 2da. Semana, 6ta. Semana y posteriormente se reevalúa para evaluar continuidad de tratamiento cada 8 semanas.

Efectos Secundarios y otros riesgos: Como cualquier medicamento Infliximab puede ocasionar efectos secundarios. Durante la aplicación del producto que es por vía endovenosa puede ocurrir picazón o urticaria. En el 1% pueden ocurrir reacciones cardiopulmonares como dolor torácico, hipertensión, sensación de falta de aire, ahogo de intensidad que varía de leve a moderada o severa.

Con Infliximab se han reportado algunos casos de neumonía y tuberculosis. Rara vez se han reportado infecciones por hongos como histoplasmosis, coccidioidomicosis, aspergilosis.

Tratamiento alternativo: No existe tratamiento alternativo. Seguramente ya uso todos los medicamentos capaces de inducir remisión.

Beneficios: Demuestra que reduce el dolor, la progresión del daño en sus articulaciones y mejora la función física. El beneficio potencial que usted obtendrá de este estudio es la mejoría de su enfermedad que usted podrá observarla desde las primeras 2 semanas, y después de terminado el tratamiento. Según los criterios del Colegio Americano de Reumatología el 51% de los pacientes mejora.

Personas a contactar: Al personal del Servicio de Reumatología del HNERM teléfono 2654901 anexos 3438, 3021 o 3256

Retiro Voluntario: Ud. está en el derecho de retirarse voluntariamente en cualquier momento de la administración.

Su participación en este tratamiento propuesto por su médico es voluntaria.

Consentimiento

Yo he sido informado sobre el beneficio potencial que obtendría con el medicamento Infliximab en la mejoría de mi enfermedad, los efectos colaterales posibles, y todas mis dudas o preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Así, he decidido participar voluntariamente en este tratamiento por encontrarme con Espondilitis Anquilosante Activa refractaria a varias drogas modificadoras de enfermedad.

Fecha ____ / ____ / ____
paciente _____
dd mm aa

Firma del

Médico _____
Firma _____

ANEXO N° 9

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO CON ETANERCEPT

Antecedentes: ETANERCEPT es un tratamiento que está aprobado para ser usado en pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil a nivel mundial, que inhibe el factor de necrosis tumoral alfa que es responsable del dolor e hinchazón articular.

Procedimientos:

Al inicio se le hará a su niño (a) una radiografía de tórax, análisis de sangre y orina. A lo largo del tratamiento su salud será vigilada por los médicos del servicio de Reumatología durante las consultas y se repetirán análisis de laboratorio. Se harán evaluaciones cada mes y cada 3 meses de forma integral para ver si el medicamento ha tenido el efecto deseado y si se debe continuar o suspender el tratamiento.

Una vez que los padres o su representante legal y el niño (a) hayan aceptado usar este medicamento, recibirá el medicamento 2 veces por semana vía subcutánea, la duración del tratamiento variará de acuerdo a la evolución de la enfermedad.

Efectos Secundarios y otros riesgos:

Su uso puede hacerle más susceptible a desarrollar infecciones como la TBC. Se desconocen sus efectos a largo plazo en general incluido su potencial carcinogénico.

Durante la aplicación del producto que es por vía subcutánea puede ocurrir reacciones alérgicas, como cualquier otro medicamento, además de reacciones en el lugar de aplicación que pueden remitir o disminuir luego del primer mes de aplicación. No se ha demostrado seguridad durante el embarazo y lactancia.

Tratamiento alternativo: Seguramente ya usó todos los medicamentos capaces de inducir remisión. Nuevos medicamentos pueden ser discutidos con su Médico tratante.

Beneficios: Ha demostrado que reduce el dolor, la progresión del daño en las articulaciones y mejora la función física.

Personas a contactar: Al personal del Servicio de Reumatología del HNERM teléfono 2654901 anexos 3438, 3021 o 3256

Retiro Voluntario: Ustedes están en el derecho de retirarse voluntariamente en cualquier momento de la administración.

Su participación en este tratamiento propuesto por su médico es voluntaria.

Consentimiento

Nosotros, los padres o representante legal y nuestro niño (a) hemos sido informados sobre el beneficio potencial que obtendríamos con el medicamento Etanercept en la mejoría de la enfermedad, los efectos colaterales posibles, y todas las dudas o preguntas han sido contestadas a nuestra satisfacción. Así, hemos decidido que nuestro niño(a) participará voluntariamente en este tratamiento por tener Artritis Reumatoide Juvenil Activa refractaria a varios drogas modificadoras de enfermedad.

Yo _____ y mis padres:

..... con DNI

firmamos en señal de nuestro consentimiento, aceptando recibir el tratamiento planteado por mi medico.

Firmas de los padres
o representante legal

Fecha ____/____/____

Médico _____ Firma _____ Fecha ____/____/____

ANEXO N° 10

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO CON RITUXIMAB

Antecedentes: RITUXIMAB es un tratamiento que está siendo usado en pacientes con Artritis Reumatoide que no responden a la terapia convencional. Se usa a nivel mundial. Es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre los linfocitos B CD20.

Procedimientos:

Al inicio se le hará una radiografía de tórax, análisis de sangre y orina. A lo largo del tratamiento su salud será vigilada por los médicos del servicio de Reumatología durante las consultas y se repetirán análisis de laboratorio. Se harán evaluaciones cada 4 semanas para ver si el medicamento ha tenido el efecto deseado y si se debe continuar o suspenderlo.

Una vez que haya aceptado usar este medicamento, recibirá el medicamento a dosis de 1,000 mg una vez en infusión endovenosa y se repetirá a los 14 días

Efectos Secundarios y otros riesgos:

Su uso puede producir efectos adversos leves a moderados, principalmente fiebre y escalofríos durante la infusión, especialmente la primera.. No se han reportado incrementos en la susceptibilidad a desarrollar infecciones. Se desconocen sus efectos a largo plazo en general incluido su potencial carcinogénico pero no hay evidencia ni señales de que esto pueda ocurrir.

No se ha demostrado seguridad durante el embarazo y lactancia.

Tratamiento alternativo: Seguramente ya usó todos los medicamentos capaces de inducir remisión. Otros nuevos medicamentos pueden ser discutidos con su Médico tratante.

Beneficios: RITUXIMAB ha demostrado que produce una mejoría muy significativa del dolor y la inflamación articular en la mayoría de pacientes a los cuales se les administra.

Personas a contactar: Al personal del Servicio de Reumatología del HNERM teléfono 2654901 anexos 3438, 3021 o 3256

Retiro Voluntario: Usted está en el derecho de retirarse voluntariamente en cualquier momento de la administración del medicamento. La administración de este medicamento propuesto por su médico es voluntaria.

Consentimiento

He sido informado(a) sobre el beneficio potencial que obtendré con el medicamento Rituximab en la mejoría de la enfermedad, los efectos colaterales posibles, y todas las dudas o preguntas han sido contestadas a nuestra satisfacción. Así, he decidido recibir voluntariamente este medicamento por tener Artritis Reumatoide activa refractaria a varias drogas modificadoras de enfermedad.

Yo _____ con DNI _____

firmando en señal de nuestro consentimiento, aceptando recibir el tratamiento planteado por mi médico.

Firma del paciente

Fecha ____ / ____ / ____

Testigo.....Firma

Fecha ____ / ____ / ____

Médico _____ Firma

Fecha ____ / ____ / ____

ANEXO N° 11

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ENTESIS.- La entesis es la unión de un tendón, cápsula articular, ligamento o fascia muscular a un hueso. Comprende la estructura insertada y el hueso en donde se inserta.

SINOVITIS.- Es una inflamación de una membrana [sinovial](#). Esta membrana secreta [sinovia](#), que tapiza las cavidades articulares, las bolsas mucosas o las vainas tendinosas y facilita el movimiento de los tendones [ligamentos](#) y articulaciones.

SINAPSIS INMUNOLOGICA.- Está dada por la unión de la célula presentadora de antígenos (CPA) al receptor de la célula T para su activación y reconocimiento.

PANNUS INFLAMATORIO: Tejido de granulación compuesto por fibroblastos proliferantes, vasos sanguíneos y varios tipos de células inflamatorias.

ANTICUERPO MONOCLONAL.- Un anticuerpo monoclonal es un [anticuerpo](#) homogéneo producido por una célula híbrida producto de la fusión de un [clon](#) de linfocitos B descendientes de una sola y única célula madre y una célula plasmática tumoral. Es posible producir anticuerpos monoclonales que se unan específicamente con cualquier molécula con carácter antigénico.

- **Anticuerpo quimérico.-** Un anticuerpo quimérico se refiere a que lo componen anticuerpos tanto humanos como murinos (de ratón), generalmente en una proporción 70/30 por ciento, en donde los componentes murinos son los responsables para permitir la unión al antígeno y los componentes humanos están involucrados en inducir el efecto terapéutico.
- **Anticuerpos humanizados:** Anticuerpos que contienen un 90 % de material humano. Lo que reduce la inmunogenicidad de los anticuerpos, es decir, el rechazo del sistema inmunológico

ANEXO Nº 12

Guías del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos a en la artritis reumatoide

1. Selección del paciente

Diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo con los criterios del American College of Rheumatology⁹⁹
Enfermedad activa (Disease activity score [DAS] > 5,8 en 2 ocasiones separadas por 1 mes) por 6 semanas o más.

2. Falla a la terapéutica previa

A 2 o más fármacos modificadores de la enfermedad (sales de oro, hidroxicloroquina, sulfasalazina, d-penicilamina, azatioprina, metotrexato o leflunomida), uno de ellos metotrexato

Definición de tratamiento apropiado:

Tratamiento de 6 meses o más, con 2 meses o más a las dosis máximas recomendadas, a menos que la falta de tolerancia afectase su utilización.

Tratamiento por menos de 6 meses si se hubiese suspendido por intolerancia, toxicidad o ontraindicación

3. Contraindicaciones

Embarazo o lactación

Infección activa

Alto riesgo de infección:

Úlceras crónicas en las piernas

Historia de tuberculosis^{b,c}

Historia de hepatitis B^d

Artritis séptica en los 12 meses previos

Infección de una articulación artificial (protésica) en los 12 meses previos o en cualquier momento si la prótesis permanece en su sitio

Infección pulmonar recurrente o persistente

Utilización de catéter urinario

Insuficiencia cardíaca congestiva grados 3 o 4 (New York Heart Association)

Historia de lupus eritematoso generalizado o esclerosis múltiple

Estado premaligno o maligno, se excluye: carcinoma de células basales, neoplasias diagnosticadas y tratadas 10 años antes

4. Precauciones

Utilizar un método anticonceptivo seguro

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

5. Evaluación de la enfermedad

DAS28

6. Evaluación de seguridad

Biometría hemática, transaminasas, pruebas de función hepática, química sanguínea, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN

Evaluación clínica para la identificación de tuberculosis, insuficiencia cardíaca, infecciones, enfermedades desmielinizantes y neoplasias.

7. Suspensión del tratamiento

Falla terapéutica: insuficiencia para alcanzar una mejoría > 1,2 en el DAS o una reducción del DAS \geq 3,2 después de 3 meses de tratamiento. Si no se alcanza cualquiera de estos cambios, el tratamiento puede sostenerse por 6 meses más sin que haya habido cambios en otros parámetros, por ejemplo si se redujo la dosis de esteroide, pero no más de 3 meses adicionales si no ha habido cambio en el DAS

Enfermedad maligna

Desarrollo de eventos adversos graves

Embarazo (suspensión temporal)

Infección grave (suspensión temporal)

Procedimientos quirúrgicos (suspensión temporal, artritis reumatoide)

a Específicamente etanercept, infliximab, adalimumab, anakinra, rituximab y abatacept. b Véase tabla 6. c No se considera contraindicación para el uso de rituximab. d. Se considera contraindicación para el uso de rituximab.

Fuente: Comité Mexicano del Consenso de Biológicos. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. Reumatol Clin. 2006;2(2):78-8

ANEXO N° 13

Guías del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos^a en la espondilitis anquilosante

1. Selección del paciente

Diagnóstico de espondilitis anquilosante definida de acuerdo con los criterios modificados de New York¹⁰⁰

Enfermedad activa durante 4 semanas o más

2. Falla a la terapéutica previa

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ≥ 4 en una escala de 0 a 10 junto con la opinión del experto de que debe iniciarse un agente biológico^b

Tratamiento apropiado con, por lo menos, 2 antiinflamatorios no esteroideos

Definición de tratamiento apropiado:

Tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos a las dosis máximas recomendadas o toleradas durante 3 meses o más, a menos que estuviesen contraindicados

Tratamiento inferior a 3 meses si se hubiese suspendido por intolerancia, toxicidad o contraindicación

Pacientes con artritis periférica persistente: respuesta insuficiente a, por lo menos, una inyección local de corticoides, si hubiese sido prudente

Pacientes con artritis periférica persistente: tratamiento con sulfasalazina en, por lo menos, una ocasión^c

Pacientes con entesitis sintomática: falla al tratamiento local apropiado

3. Contraindicaciones

Embarazo o lactación

Infección activa

Alto riesgo de infección:

Úlceras crónicas en las piernas

Historia de tuberculosis^d

Artritis séptica en los 12 meses previos

Infección de una articulación artificial (protésica) en los 12 meses previos o en cualquier momento si la prótesis permanece en su sitio

Infección pulmonar recurrente o persistente

Utilización de catéter urinario

Insuficiencia cardíaca congestiva grados 3 o 4 (New York Heart Association)

Historia de lupus eritematoso generalizado o esclerosis múltiple

Estado premaligno o maligno, se excluye: carcinoma de células basales, neoplasias diagnosticadas y tratadas 10 años antes

4. Precauciones

Utilizar un método anticonceptivo seguro

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

5. Evaluación de la enfermedad

Conjunto de medidas de evaluación del Ankylosing Spondylitis Assessment (ASAS) International Working Group para la práctica diaria

Función física (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [BASFI] o índice de Dougados)

Dolor (escala visual análoga [EVA], axial por la noche en la semana previa y axial en cualquier momento, debido a la enfermedad)

Movilidad de la columna vertebral (expansión del tórax, Schober modificado, distancia occipucio-pared y flexión lateral)

Evaluación global del paciente (EVA, semana pasada)

Rigidez (duración de la rigidez matutina en la columna vertebral en la semana pasada)

Articulaciones y entesis periféricas (número de articulaciones inflamadas [cuenta de 44 articulaciones], puntuación de entesitis [Maastricht, Berlin o San Francisco])

Reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva)

Fatiga (EVA)

BASDAI

6. Evaluación de seguridad

Biometría hemática, transaminasas, pruebas de función hepática, química sanguínea, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN

Evaluación clínica para: tuberculosis, insuficiencia cardíaca, infecciones, enfermedades desmielinizantes y neoplasias

7. Evaluación de la respuesta al tratamiento

BASDAI: cambio relativo, 50%, o absoluto, 2 unidades (escala 0-10) y opinión del experto

8. Momento de la evaluación

De 6 a 12 semanas

9. Suspensión de tratamiento

Enfermedad maligna

Desarrollo de eventos adversos graves

Embarazo (suspensión temporal)

Infección grave (suspensión temporal)

Procedimientos quirúrgicos (suspensión temporal)

^aEspecíficamente etanercept, infliximab y adalimumab. ^bExperto es un médico, generalmente un reumatólogo, con conocimientos acerca del dolor inflamatorio de la columna vertebral y el uso de agentes biológicos. La opinión del experto comprende características clínicas, reactantes de fase aguda o estudios de imagen que demuestren deterioro rápido (rayos X) o inflamación (resonancia magnética). ^csulfasalazina: tratamiento de 4 meses o más, 3 g/día, o dosis máxima tolerable, a menos que se encuentre contraindicada o no sea tolerada. Tratamiento menor de 4 meses, si éste fue suspendido por intolerancia, toxicidad o contraindicación.

Fuente: Comité Mexicano del Consenso de Biológicos. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. Reumatol Clin. 2006;2(2):78-89

ANEXO Nº 14

Guías del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos^a en la artritis psoriásica^b

1. Selección del paciente

Diagnóstico de artritis psoriásica de acuerdo a los criterios de Moll y Wright¹⁰¹

Enfermedad activa

Tres o más articulaciones dolorosas y 3 o más articulaciones inflamadas en 2 ocasiones diferentes separadas por 1 mes.

Si se encuentra presente, la dactilitis se contará como una articulación inflamada

Los pacientes con síntomas graves y discapacidad se podrán poner en tratamiento con agentes biológicos incluso cuando no cumplan el criterio anterior

2. Falla a la terapéutica previa

Falla al tratamiento estándar, con 2 o más fármacos modificadores de la enfermedad (sulfasalazina, metotrexato, ciclosporina o leflunomida) en forma individual o combinada

Tratamiento durante 6 meses o más, con 2 meses o más a las dosis máximas recomendadas a menos que la falta de tolerancia afectase su utilización

Tratamiento por más de 6 meses si se hubiese suspendido por intolerancia, toxicidad o contraindicación

Cuando la suspensión sea por toxicidad o intolerancia después de 2 meses de tratamiento, la administración de dosis terapéuticas debió ser de por lo menos 2 meses

3. Contraindicaciones

Embarazo o lactación

Infección activa

Alto riesgo de infección:

Úlceras crónicas en las piernas

Historia de tuberculosis¹

Artritis séptica en de los 12 meses previos

Infección de una articulación artificial (prótesis) en los 12 meses previos o en cualquier momento si la prótesis permanece en su sitio

Infección pulmonar recurrente o persistente

Utilización de catéter urinario

Insuficiencia cardíaca congestiva grados 3 o 4 (New York Heart Association)

Historia de lupus eritematoso generalizado o esclerosis múltiple

Estado premaligno o maligno, se excluye: carcinoma de células basales, neoplasias diagnosticadas y tratadas 10 años antes

4. Precauciones

Terapia con psoralenos y rayos ultravioleta A (PUVA) > 1.000 joules

Pacientes que han recibido ciclosporina después de PUVA

Utilizar un método anticonceptivo seguro

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

5. Evaluación de la enfermedad

Psoriatic Arthritis American College of Rheumatology (PsARC):

Articulaciones hipersensibles e inflamadas

Estado de salud global por parte del enfermo y del médico (escala Likert 0 a 5)

Discapacidad:

Health Assessment Questionnaire (HAQ)

SF-36

Escala visual análoga para el dolor

Psoriasis Activity and Severity Index (PASI)

6. Evaluación de seguridad

Biometría hemática, transaminasas, pruebas de función hepática, química sanguínea, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN

Evaluación clínica para: tuberculosis, insuficiencia cardíaca, infecciones, enfermedades desmielinizantes y neoplasias

7. Evaluación de la respuesta al tratamiento

Artropatía (criterios PsARC)

Evaluación global del paciente (escala Likert 0-5)

Evaluación global del médico (escala Likert 0-5) (mejoría se define como la disminución de por lo menos 1 unidad;

empeoramiento como el aumento de por lo menos 1 unidad)

Cuenta de articulaciones hipersensibles a la presión

Cuenta de articulaciones inflamadas (mejoría se define como la disminución de por lo menos el 30%; empeoramiento como el aumento de por lo menos el 30%)

Psoriasis

PASI al inicio y PASI 75 para una respuesta primaria de la psoriasis

8. Momento de la evaluación

De 6 a 12 semanas

9. Suspensión de tratamiento

Enfermedad maligna

Desarrollo de eventos adversos graves

Embarazo (suspensión temporal)

Infección grave (suspensión temporal)

Procedimientos quirúrgicos (suspensión temporal)

La incapacidad para responder de acuerdo a PsACR a lo largo de 3 meses de tratamiento

«Específicamente etanercept, infliximab y adalimumab. «Estas guías no incluyen a la artritis psoriásica que solamente afecta a la columna vertebral (usar las guías de la espondilitis anquilosante), la artritis psoriásica juvenil, la psoriasis sin artritis. «Terapia estándar: sulfasalazina 2 g/día; metotrexato 20 mg/semana; ciclosporina 3-5 mg/kg/día; leflunomida 20 mg/día. «Véase tabla 6.

Fuente: Comité Mexicano del Consenso de Biológicos. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. Reumatol Clin. 2006;2(2):78-89

ANEXO Nº 15

Guías del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológica en la artritis idiopática juvenil

1. Selección del paciente

Diagnóstico de artritis idiopática juvenil, variedades sistémica, poliarticular (seronegativa o positiva para factor reumatoide), psoriásica y entesitis relacionada con artritis de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR)^{102,103}

Enfermedad activa

Articulaciones inflamadas, ≥ 5 , y articulaciones con reducción de la movilidad y dolor, hipersensibilidad o ambos ≥ 3

2. Falla a la terapéutica previa

Articulaciones activas, ≥ 5 , y articulaciones con reducción de la movilidad más dolor o hipersensibilidad, ≥ 3

El control de la enfermedad sólo se ha logrado a costa de la aparición de eventos adversos inaceptables por el uso de glucocorticoides en dosis altas ($> 0,25$ mg/kg/día) y ha tenido enfermedad activa de acuerdo con el enunciado anterior en los últimos 6 meses

Tratamiento apropiado con metotrexato

Definición de tratamiento apropiado:

Tratamiento con metotrexato en dosis de 20 mg/m² por semana, por vía parenteral durante 3 meses o más, a menos que la falta de tolerancia afectase su utilización

3. Contraindicaciones

Embarazo o lactación

Infección activa

Alto riesgo de infección:

Úlceras crónicas en las piernas

Historia de tuberculosis

Artritis séptica en los 12 meses previos

Infección de una articulación artificial (protésica) en los 12 meses previos o en cualquier momento si la prótesis permanece en su sitio

Infección pulmonar recurrente o persistente

Utilización de catéter urinario

Vacunas con virus vivos

Vacunas con virus de la polio vivos en contactos familiares

Inmunodeficiencias

Insuficiencia cardíaca congestiva grados 3 o 4 (New York Heart Association)

Historia de lupus eritematoso generalizado o esclerosis múltiple

Estado premaligno o maligno, se excluye: carcinoma de células basales, neoplasias diagnosticadas y tratadas 10 años antes

4. Precauciones

Utilizar un método anticonceptivo seguro

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

Anticuerpos antivariela antes de empezar el tratamiento

Considerar la vacunación de los hermanos antes de empezar el tratamiento

Considerar la inmunización pasiva en los contactos con varicela

5. Evaluación de la enfermedad

Número de articulaciones activas

Número de articulaciones con reducción de la movilidad

Evaluación global del médico

Evaluación global del paciente o sus padres

Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Velocidad de sedimentación globular

6. Evaluación de seguridad

Biometría hemática, transaminasas, pruebas de función hepática, química sanguínea, anticuerpos antinucleares,

anticuerpos anti-ADN

Evaluación clínica para: tuberculosis, insuficiencia cardíaca, infecciones, enfermedades desmielinizantes y neoplasias

7. Suspensión de tratamiento

Falla terapéutica: falta de respuesta después de 3 meses de tratamiento. Insuficiencia para alcanzar una mejoría $\geq 30\%$ en 3 de los 6 parámetros del conjunto de medidas de mejoría del Colegio Americano de Reumatología en los 6 primeros meses

Enfermedad maligna

Desarrollo de eventos adversos graves

Inmunodeficiencias

Embarazo (suspensión temporal)

Infección grave (suspensión temporal)

Procedimientos quirúrgicos (suspensión temporal)

«Específicamente etanercept, infliximab y adalimumab. «Véase tabla 6.

Fuente: Comité Mexicano del Consenso de Biológicos. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. Reumatol Clin. 2006;2(2):78-89

ANEXO Nº 16

ANEXO 2. Recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de rituximab en pacientes con lupus eritematoso generalizado

1. Selección del paciente

Diagnóstico de lupus eritematoso generalizado de acuerdo a los criterios del American College of Rheumatology¹⁰⁴
Glomerulonefritis proliferativa difusa
Glomerulonefritis membranosa
Afección grave del sistema nervioso
Anemia hemolítica autoinmune.

2. Falla a la terapéutica previa

Glomerulonefritis proliferativa difusa
Prednisona ε 1 mg/kg/día por 2 meses o más, más ciclofosfamida intravenosa 750 mg a 1.000 mg /m² de superficie corporal
Prednisona ε 1 mg/kg/día por 2 meses o más, más micofenolato de mofetilo ε 2 g/día durante 4 meses o más
Glomerulonefritis membranosa
Prednisona ε 0,5 mg/kg/día por 2 meses o más, más ciclofosfamida intravenosa 750 mg a 1.000 mg /m² de superficie corporal
Prednisona ε 0,5 mg/kg/día por 2 meses o más, más micofenolato de mofetilo ε 2 g/día ε 4 meses
Afección grave del sistema nervioso refractaria a cualquiera de los siguientes tratamientos:
Prednisona ε 1 mg/kg/día por 2 meses o más, más ciclofosfamida intravenosa 750 mg a 1.000 mg /m² de superficie corporal
Prednisona ε 1 mg/kg/día por 2 meses o más, más micofenolato de mofetilo ε 2 g/día ε 4 meses
Anemia hemolítica autoinmunitaria refractaria a cualquiera de los siguientes tratamientos:
Prednisona ε 2 mg/kg/día por 2 meses o más, más ciclofosfamida intravenosa 750 mg a 1.000 mg/m² de superficie corporal
Prednisona ε 2 mg/kg/día por 2 meses o más, más danazol 1.200 mg/día ε 4 meses
Prednisona ε 2 mg/kg/día por 2 meses o más, más inmunoglobulina intravenosa 2 g/kg repartida en 5 dosis.

3. Como primera opción terapéutica

Glomerulonefritis membranosa
En combinación con prednisona o su equivalente ε 1 mg/kg/día por 2 meses o más.

4. Contraindicaciones

Embarazo o lactación
Infección activa
Alto riesgo de infección:
Úlceras crónicas en las piernas
Historia de hepatitis B
Artritis séptica dentro de los 12 meses previos
Infección de una articulación artificial (protésica) en los 12 meses previos o en cualquier momento si la prótesis permanece en su sitio
Infección pulmonar recurrente o persistente
Utilización de catéter urinario
Vacunas con virus vivos
Inmunodeficiencias
Estado premaligno o maligno, se excluye: carcinoma de células basales, neoplasias diagnosticadas y tratadas 10 años antes

5. Precauciones

Historia de tuberculosis
Utilizar un método anticonceptivo seguro
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Fuente: Comité Mexicano del Consenso de Biológicos. Guías y recomendaciones del Colegio Mexicano de Reumatología para el uso de agentes biológicos en enfermos reumáticos. Reumatol Clin. 2006;2(2):78-89